

Best Available Copy

PCT/JP 03/11511  
PCT/PTO 10 MAR 2005  
09.09.03  
10/527426  
#2

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

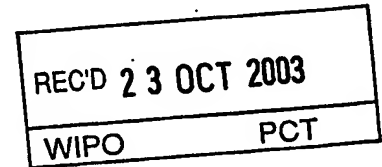
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日      2 0 0 2 年    9 月 1 0 日  
Date of Application:

出 願 番 号      特 願 2 0 0 2 - 2 6 4 7 0 3  
Application Number:  
[ST. 10/C] :      [ J P 2 0 0 2 - 2 6 4 7 0 3 ]

出      願      人  
Applicant(s):      武田薬品工業株式会社

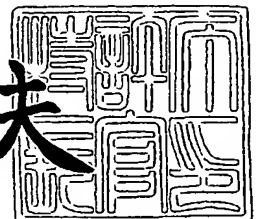


**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 3 年 1 0 月    9 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 B02257

【提出日】 平成14年 9月10日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D231/10

【発明者】

    【住所又は居所】 兵庫県宝塚市すみれガ丘2丁目8番7号

    【氏名】 百瀬 祐

【発明者】

    【住所又は居所】 京都府長岡京市開田1丁目13番1号 野村マンション  
405

    【氏名】 高倉 信幸

【発明者】

    【住所又は居所】 奈良県生駒郡斑鳩町五百井1丁目2番21号

    【氏名】 前川 毅志

【発明者】

    【住所又は居所】 兵庫県神戸市北区桂木2丁目12番地12

    【氏名】 小高 裕之

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪府堺市大浜中町1丁2番20号808

    【氏名】 木村 宏之

【特許出願人】

    【識別番号】 000002934

    【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代理人】

    【識別番号】 100114041

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 高橋 秀一



【選任した代理人】

【識別番号】 100106323

【弁理士】

【氏名又は名称】 関口 陽

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9909276

【包括委任状番号】 0203423

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 5員複素環化合物

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式

【化1】



[式中、 $R^1$ は置換されていてもよい5員複素環基を；

X、YおよびVは同一または異なって結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CR^3(OR^4)-$ 、 $-NR^5-$ 、 $-CONR^6-$ 、 $-NR^6CO-$ 、 $-CSNR^6-$ 、 $-NR^6CS-$ または $-CONR^6NR^7-$  ( $R^3$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 $R^4$ は水素原子または水酸基の保護基を、 $R^5$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を、 $R^6$ および $R^7$ は同一または異なって水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) を；

Qは炭素数1ないし20の2価の炭化水素基を；

環Aは1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい芳香環を；

Zは $-(CH_2)_n-Z^1-$ または $-Z^1-(CH_2)_n-$  ( $n$ は0ないし8の整数を、 $Z^1$ は結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-CONR^8-$ 、 $-NR^8CO-$ 、 $-CSNR^8-$ または $-NR^8CS-$  ( $R^8$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) を示す) を；

環Bは1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい含窒素複素環を；

Wは結合手または炭素数1ないし20の2価の炭化水素基を；

$R^2$ は水素原子、

シアノ基、

$-PO(OR^9)(OR^{10})$  ( $R^9$ および $R^{10}$ は同一または異なって水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、また $R^9$ および $R^{10}$ は結合して置換されていてもよい環を形成していてもよい)、

$-COR^{11}$  [ $R^{11}$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、 $-OR^{12}$  ( $R^{12}$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素

基を示す) または  $-NR^{13}R^{14}$  ( $R^{13}$ および $R^{14}$ は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアシル基または置換されていてもよいヒドロキシ基を示し、また $R^{13}$ および $R^{14}$ は結合して置換されていてもよい環を形成していてもよい) を示す]、置換されていてもよい炭化水素基、または置換されていてもよい複素環基を示す。

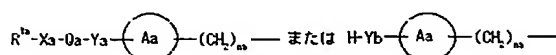
ただし、

1)  $-W-V-R^2$ は「 $-Wa-(C=O)-Ra$  [ $Wa$ は炭素数1ないし20の2価の飽和炭化水素基を、 $Ra$ は $-OR^b$  ( $R^b$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または $-NRC^d$  ( $R^c$ および $R^d$ は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、またはアシル基を示し、また $R^c$ および $R^d$ は結合して隣接する窒素原子と共に置換されていてもよい環を形成していてもよい) ]」でなく、

2) 環Aおよび環Bは式:  $-Wa-(C=O)-Ra$  ( $Wa$ および $Ra$ は前記と同意義を示す) で表される置換基を有さず、

3) 環Bは環構成N原子上に式:

【化2】



[式中、 $R^{1a}$ は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を；

$Xa$ および $Ya$ は同一または異なって結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CR^{3a}(OR^{4a})-$ 、 $-NR^{5a}-$ 、 $-CONR^{6a}-$ または $-NR^{6a}CO-$  ( $R^{3a}$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 $R^{4a}$ は水素原子または水酸基の保護基を、 $R^{5a}$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を、 $R^{6a}$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) を；

$Qa$ は炭素数1ないし20の2価の炭化水素基を；

環 $Aa$ は1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい芳香環を；

naは1ないし8の整数を；

Ybは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{6a}-$  ( $R^{6a}$ は前記と同意義を示す)を示す]  
で表される置換基を有さず、

4)  $-X-Q-Y-$ は $-(CH_2)_n-$  ( $n$ は1ないし8の整数を示す)でなく、

5) 環Bで示される含窒素複素環がピリジン環であるとき、環Bはさらなる置換基を有さず、Wが炭素数1ないし20の2価の炭化水素基、Vが結合手、かつ $R^2$ が $-PO(OR^9)(OR^{10})$ または置換されていてもよい複素環基であり、

6)  $R^1$ が式： $-W_a-(C=O)-R_a$  ( $W_a$ および $R_a$ は前記と同意義を示す)で表される置換基を有するとき、Wが炭素数1ないし20の2価の炭化水素基、Vが結合手、かつ $R^2$ が $-PO(OR^9)(OR^{10})$ または置換されていてもよい複素環基である。]で表される化合物 [ただし、5- {2- [4- (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル) メトキシフェニル] エチル} -4-メトキシメトキシメチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール；

(5- {2- [4- (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル) メトキシフェニル] エチル} -2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル) メタノール；

(5- {2- [4- (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル) メトキシフェニル] エチル} -2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル) アセトニトリル；

2-エトキシカルボニル-3- (5- {2- [4- (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル) メトキシフェニル] エチル} -2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル) プロピオン酸エチル；

3- (4- { [2- (2-フリル) -5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イルメトキシ] -3-メトキシベンジル} オキシ) -1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル；

[3- (4- { [2- (2-フリル) -5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イルメトキシ] -3-メトキシベンジル} オキシ) -1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル] メタノール；

3- (4- { [2- (2-フリル) -5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イ

ルメトキシ} - 3-メトキシベンジル} オキシ) - 1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒド; および

[3 - (4 - { [2 - (2-フリル) - 5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イルメトキシ} - 3-メトキシベンジル} オキシ) - 1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル] アセトニトリルを除く。] またはその塩。

【請求項 2】  $R^1$  で示される 5 員複素環基が 5 員芳香族複素環基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】 5 員芳香族複素環基がオキサゾリル、チアゾリルまたはトリアゾリルである請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】 X が結合手である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】 Q が  $C_1-6$  アルキレンまたは  $C_2-6$  アルケニレンである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】 Y が酸素原子である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7】 環 B で示される含窒素複素環がピラゾール環、オキサゾール環またはチアゾール環である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】 環 B がさらに有していてもよい置換基が炭化水素基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 9】 炭化水素基が  $C_1-10$  アルキル基、 $C_7-13$  アラルキル基または  $C_6-14$  アリール基である請求項 8 記載の化合物。

【請求項 10】 V が結合手である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 11】  $R^2$  が  $-PO(OR^9)(OR^{10})$  ( $R^9$  および  $R^{10}$  は同一または異なって水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、また  $R^9$  および  $R^{10}$  は結合して置換されていてもよい環を形成していてもよい) または置換されていてもよい複素環基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 12】 請求項 1 記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。

【請求項 13】 式

【化 3】



[式中、 $R^1$ は置換されていてもよい5員複素環基を；

X、YおよびVは同一または異なって結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CR^3(OR^4)-$ 、 $-NR^5-$ 、 $-CONR^6-$ 、 $-NR^6CO-$ 、 $-CSNR^6-$ 、 $-NR^6CS-$ または $-CONR^6NR^7-$  ( $R^3$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 $R^4$ は水素原子または水酸基の保護基を、 $R^5$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を、 $R^6$ および $R^7$ は同一または異なって水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) を；

Qは炭素数1ないし20の2価の炭化水素基を；

環Aは1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい芳香環を；

Zは $-(CH_2)_n-Z^1-$ または $-Z^1-(CH_2)_n-$  ( $n$ は0ないし8の整数を、 $Z^1$ は結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-CONR^8-$ 、 $-NR^8CO-$ 、 $-CSNR^8-$ または $-NR^8CS-$  ( $R^8$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) を示す) を；

環Bは1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい含窒素複素環を；

Wは結合手または炭素数1ないし20の2価の炭化水素基を；

$R^2$ は水素原子、

シアノ基、

$-PO(OR^9)(OR^{10})$  ( $R^9$ および $R^{10}$ は同一または異なって水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、また $R^9$ および $R^{10}$ は結合して置換されていてもよい環を形成していてもよい)、

$-COR^{11}$  [ $R^{11}$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、 $-OR^{12}$  ( $R^{12}$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または $-NR^{13}R^{14}$  ( $R^{13}$ および $R^{14}$ は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアシル基または置換されていてもよいヒドロキシ基を示し、また $R^{13}$ および $R^{14}$ は結合して置換されていてもよい環を形成していてもよい) を示す]、

置換されていてもよい炭化水素基、または

置換されていてもよい複素環基を示す。

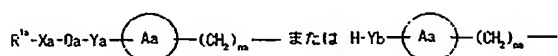
ただし、

1)  $-W-V-R^2$ は「 $-W_a-(C=O)-R^a$  [ $W_a$ は炭素数1ないし20の2価の飽和炭化水素基を、 $R^a$ は $-OR^b$  ( $R^b$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または $-NRCR^d$  ( $RC$ および $R^d$ は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、またはアシル基を示し、また $RC$ および $R^d$ は結合して隣接する窒素原子と共に置換されていてもよい環を形成していてもよい) ]」でなく、

2) 環Aおよび環Bは式:  $-W_a-(C=O)-R^a$  ( $W_a$ および $R^a$ は前記と同意義を示す) で表される置換基を有さず、

3) 環Bは環構成N原子上に式:

【化4】



[式中、 $R^{1a}$ は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を；

$Xa$ および $Ya$ は同一または異なって結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CR^{3a}(OR^{4a})-$ 、 $-NR^{5a}-$ 、 $-CONR^{6a}-$ または $-NR^{6a}CO-$  ( $R^{3a}$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 $R^{4a}$ は水素原子または水酸基の保護基を、 $R^{5a}$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を、 $R^{6a}$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) を；

$Qa$ は炭素数1ないし20の2価の炭化水素基を；

環Aaは1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい芳香環を；

$n$ は1ないし8の整数を；

$Yb$ は酸素原子、硫黄原子または $-NR^{6a}-$  ( $R^{6a}$ は前記と同意義を示す) を示す] で表される置換基を有さず、

4)  $-X-Q-Y-$ は $-(CH_2)_n-$  ( $n$ は1ないし8の整数を示す) でなく、

5) 環Bで示される含窒素複素環がピリジン環であるとき、環Bはさらなる置換基を有さず、 $W$ が炭素数1ないし20の2価の炭化水素基、 $V$ が結合手、かつ $R^2$ が $-PO(OR^9)(OR^{10})$ または置換されていてもよい複素環基であり、

6)  $R^1$ が式： $-Wa-(C=O)-Ra$  ( $Wa$ および $Ra$ は前記と同意義を示す) で表される置換基を有するとき、 $W$ が炭素数1ないし20の2価の炭化水素基、 $V$ が結合手、かつ $R^2$ が $-PO(OR^9)(OR^{10})$ または置換されていてもよい複素環基である。] で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

【請求項14】 糖尿病の予防・治療剤である請求項13記載の医薬組成物。

【請求項15】 高脂血症の予防・治療剤である請求項13記載の医薬組成物。

【請求項16】 耐糖能不全の予防・治療剤である請求項13記載の医薬組成物。

【請求項17】 肥満症の予防・治療剤である請求項13記載の医薬組成物。

【請求項18】 高血圧症の予防・治療剤である請求項13記載の医薬組成物。

【請求項19】 式

【化5】



[式中、 $R^1$ は置換されていてもよい5員複素環基を；

$X$ 、 $Y$ および $V$ は同一または異なって結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CR^3(OR^4)-$ 、 $-NR^5-$ 、 $-CONR^6-$ 、 $-NR^6CO-$ 、 $-CSNR^6-$ 、 $-NR^6CS-$ または $-CONR^6NR^7-$  ( $R^3$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 $R^4$ は水素原子または水酸基の保護基を、 $R^5$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を、 $R^6$ および $R^7$ は同一または異なって水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) を；

$Q$ は炭素数1ないし20の2価の炭化水素基を；

環 $A$ は1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい芳香環を；

$Z$ は $-(CH_2)_n-Z^1-$ または $-Z^1-(CH_2)_n-$  ( $n$ は0ないし8の整数を、 $Z^1$ は結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-CONR^8-$ 、 $-NR^8CO-$ 、 $-CSNR^8-$ または $-NR^8CS-$  ( $R^8$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) を示す) を；

環 $B$ は1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい含窒素複素環を；

$W$ は結合手または炭素数1ないし20の2価の炭化水素基を；



$R^2$ は水素原子、

シアノ基、

$-PO(OR^9)(OR^{10})$  ( $R^9$ および $R^{10}$ は同一または異なって水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、また $R^9$ および $R^{10}$ は結合して置換されていてもよい環を形成していてもよい)、

$-COR^{11}$  [ $R^{11}$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、 $-OR^{12}$  ( $R^{12}$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または  $-NR^{13}R^{14}$  ( $R^{13}$ および $R^{14}$ は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアシル基または置換されていてもよいヒドロキシ基を示し、また $R^{13}$ および $R^{14}$ は結合して置換されていてもよい環を形成していてもよい) を示す]、置換されていてもよい炭化水素基、または置換されていてもよい複素環基を示す。

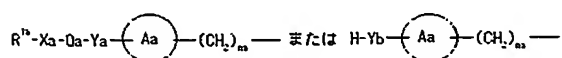
ただし、

1)  $-W-V-R^2$ は「 $-Wa-(C=O)-Ra$  [ $Wa$ は炭素数1ないし20の2価の飽和炭化水素基を、 $Ra$ は $-OR^b$  ( $R^b$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または  $-NRCR^d$  ( $R^c$ および $R^d$ は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、またはアシル基を示し、また $R^c$ および $R^d$ は結合して隣接する窒素原子と共に置換されていてもよい環を形成していてもよい) ]」でなく、

2) 環Aおよび環Bは式:  $-Wa-(C=O)-Ra$  ( $Wa$ および $Ra$ は前記と同意義を示す) で表される置換基を有さず、

3) 環Bは環構成N原子上に式:

【化6】



[式中、 $R^{1a}$ は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を；

$Xa$ および $Ya$ は同一または異なって結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-CS-$

、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CR^{3a}(OR^{4a})-$ 、 $-NR^{5a}-$ 、 $-CONR^{6a}-$ または $-NR^{6a}CO-$   
 (  $R^{3a}$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 $R^{4a}$ は水素原子または水酸基の保護基を、 $R^{5a}$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を、 $R^{6a}$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) を；

$Qa$ は炭素数1ないし20の2価の炭化水素基を；

環 $Aa$ は1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい芳香環を；

$na$ は1ないし8の整数を；

$Yb$ は酸素原子、硫黄原子または $-NR^{6a}-$  ( $R^{6a}$ は前記と同意義を示す) を示す]  
 で表される置換基を有さず、

4)  $-X-Q-Y-$ は $-(CH_2)_n-$  ( $n$ は1ないし8の整数を示す) でなく、

5) 環 $B$ で示される含窒素複素環がピリジン環であるとき、環 $B$ はさらなる置換基を有さず、 $W$ が炭素数1ないし20の2価の炭化水素基、 $V$ が結合手、かつ $R^2$ が $-PO(OR^9)(OR^{10})$ または置換されていてもよい複素環基であり、

6)  $R^1$ が式： $-Wa-(C=O)-Ra$  ( $Wa$ および $Ra$ は前記と同意義を示す) で表される置換基を有するとき、 $W$ が炭素数1ないし20の2価の炭化水素基、 $V$ が結合手、かつ $R^2$ が $-PO(OR^9)(OR^{10})$ または置換されていてもよい複素環基である。] で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなるレチノイド関連受容体機能調節剤。

【請求項20】 ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体リガンドである請求項19記載の剤。

【請求項21】 レチノイドX受容体リガンドである請求項19記載の剤。

【請求項22】 式

【化7】



[式中、 $R^1$ は置換されていてもよい5員複素環基を；

$X$ 、 $Y$ および $V$ は同一または異なって結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CR^3(OR^4)-$ 、 $-NR^5-$ 、 $-CONR^6-$ 、 $-NR^6CO-$ 、 $-CSNR$

6-、 $-NR^6CS-$ または $-CONR^6NR^7-$  ( $R^3$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 $R^4$ は水素原子または水酸基の保護基を、 $R^5$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を、 $R^6$ および $R^7$ は同一または異なって水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) を;

Qは炭素数1ないし20の2価の炭化水素基を;

環Aは1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい芳香環を;

Zは $-(CH_2)_n-Z^1-$ または $-Z^1-(CH_2)_n-$  ( $n$ は0ないし8の整数を、 $Z^1$ は結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-CONR^8-$ 、 $-NR^8CO-$ 、 $-CSNR^8-$ または $-NR^8CS-$  ( $R^8$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) を示す) を;

環Bは1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい含窒素複素環を;

Wは結合手または炭素数1ないし20の2価の炭化水素基を;

$R^2$ は水素原子、

シアノ基、

$-PO(OR^9)(OR^{10})$  ( $R^9$ および $R^{10}$ は同一または異なって水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、また $R^9$ および $R^{10}$ は結合して置換されていてもよい環を形成していてもよい)、

$-COR^{11}$  [ $R^{11}$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、 $-OR^{12}$  ( $R^{12}$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または $-NR^{13}R^{14}$  ( $R^{13}$ および $R^{14}$ は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアシル基または置換されていてもよいヒドロキシ基を示し、また $R^{13}$ および $R^{14}$ は結合して置換されていてもよい環を形成していてもよい) を示す]、置換されていてもよい炭化水素基、または置換されていてもよい複素環基を示す。

ただし、

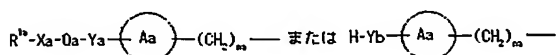
1)  $-W-V-R^2$ は「 $-Wa-(C=O)-Ra$  [ $Wa$ は炭素数1ないし20の2価の飽和炭化水素基を、 $Ra$ は $-OR^b$  ( $R^b$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または $-NRCR^d$  ( $R^c$ および $R^d$ は同一または異なって水素原子、置換さ

れていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、またはアシル基を示し、またR<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>は結合して隣接する窒素原子と共に置換されていてもよい環を形成していてもよい) ]」でなく、

2) 環Aおよび環Bは式:  $-W_a-(C=O)-R^a$  (W<sub>a</sub>およびR<sup>a</sup>は前記と同意義を示す) で表される置換基を有さず、

3) 環Bは環構成N原子上に式:

【化8】



[式中、R<sup>1a</sup>は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を;

X<sub>a</sub>およびY<sub>a</sub>は同一または異なって結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CR^{3a}(OR^{4a})-$ 、 $-NR^{5a}-$ 、 $-CONR^{6a}-$ または $-NR^{6a}CO-$  (R<sup>3a</sup>は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、R<sup>4a</sup>は水素原子または水酸基の保護基を、R<sup>5a</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を、R<sup>6a</sup>は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) を;

Q<sub>a</sub>は炭素数1ないし20の2価の炭化水素基を;

環A<sub>a</sub>は1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい芳香環を;

n<sub>a</sub>は1ないし8の整数を;

Y<sub>b</sub>は酸素原子、硫黄原子または $-NR^{6a}-$  (R<sup>6a</sup>は前記と同意義を示す) を示す] で表される置換基を有さず、

4)  $-X-Q-Y-$ は $-(CH_2)_{na}-$  (n<sub>a</sub>は1ないし8の整数を示す) でなく、

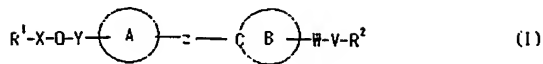
5) 環Bで示される含窒素複素環がピリジン環であるとき、環Bはさらなる置換基を有さず、Wが炭素数1ないし20の2価の炭化水素基、Vが結合手、かつR<sup>2</sup>が $-PO(OR^9)(OR^{10})$ または置換されていてもよい複素環基であり、

6) R<sup>1</sup>が式:  $-W_a-(C=O)-R^a$  (W<sub>a</sub>およびR<sup>a</sup>は前記と同意義を示す) で表される置換基を有するとき、Wが炭素数1ないし20の2価の炭化水素基、Vが結合手、かつR<sup>2</sup>が $-PO(OR^9)(OR^{10})$ または置換されていてもよい複素環基である。] で

表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなるインスリン抵抗性改善剤。

【請求項 23】 式

【化 9】



[式中、 $R^1$ は置換されていてもよい 5 員複素環基を；

X、YおよびVは同一または異なって結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CR^3(OR^4)-$ 、 $-NR^5-$ 、 $-CONR^6-$ 、 $-NR^6CO-$ 、 $-CSNR^6-$ 、 $-NR^6CS-$ または $-CONR^6NR^7-$  ( $R^3$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 $R^4$ は水素原子または水酸基の保護基を、 $R^5$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を、 $R^6$ および $R^7$ は同一または異なって水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) を；

Qは炭素数 1 ないし 20 の 2 価の炭化水素基を；

環Aは 1 ないし 3 個の置換基をさらに有していてもよい芳香環を；

Zは $-(CH_2)_n-Z^1-$ または $-Z^1-(CH_2)_n-$  ( $n$ は 0 ないし 8 の整数を、 $Z^1$ は結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-CONR^8-$ 、 $-NR^8CO-$ 、 $-CSNR^8-$ または $-NR^8CS-$  ( $R^8$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) を示す) を；

環Bは 1 ないし 3 個の置換基をさらに有していてもよい含窒素複素環を；

Wは結合手または炭素数 1 ないし 20 の 2 価の炭化水素基を；

$R^2$ は水素原子、

シアノ基、

$-PO(OR^9)(OR^{10})$  ( $R^9$ および $R^{10}$ は同一または異なって水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、また $R^9$ および $R^{10}$ は結合して置換されていてもよい環を形成していてもよい)、

$-COR^{11}$  [ $R^{11}$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、 $-OR^{12}$  ( $R^{12}$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または $-NR^{13}R^{14}$  ( $R^{13}$ および $R^{14}$ は同一または異なって水素原子、置

換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアシル基または置換されていてもよいヒドロキシ基を示し、またR<sup>13</sup>およびR<sup>14</sup>は結合して置換されていてもよい環を形成していてもよい)を示す]、置換されていてもよい炭化水素基、または置換されていてもよい複素環基を示す。

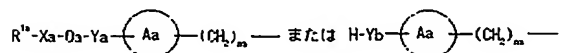
ただし、

1)  $-W-V-R^2$ は「 $-W_a-(C=O)-R^a$  [W<sub>a</sub>は炭素数1ないし20の2価の飽和炭化水素基を、R<sup>a</sup>は $-OR^b$  (R<sup>b</sup>は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または $-NRCR^d$  (R<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、またはアシル基を示し、またR<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>は結合して隣接する窒素原子と共に置換されていてもよい環を形成していてもよい) ]」でなく、

2) 環Aおよび環Bは式:  $-W_a-(C=O)-R^a$  (W<sub>a</sub>およびR<sup>a</sup>は前記と同意義を示す) で表される置換基を有さず、

3) 環Bは環構成N原子上に式:

【化10】



[式中、R<sup>1a</sup>は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を；

X<sub>a</sub>およびY<sub>a</sub>は同一または異なって結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CR^{3a}(OR^{4a})-$ 、 $-NR^{5a}-$ 、 $-CONR^{6a}-$ または $-NR^{6a}CO-$  (R<sup>3a</sup>は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、R<sup>4a</sup>は水素原子または水酸基の保護基を、R<sup>5a</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を、R<sup>6a</sup>は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) を；

Q<sub>a</sub>は炭素数1ないし20の2価の炭化水素基を；

環A<sub>a</sub>は1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい芳香環を；

n<sub>a</sub>は1ないし8の整数を；

Ybは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{6a}-$  ( $R^{6a}$ は前記と同意義を示す)を示す]で表される置換基を有さず、

4)  $-X-Q-Y-$ は $-(CH_2)_n-$  ( $n$ は1ないし8の整数を示す)でなく、

5) 環Bで示される含窒素複素環がピリジン環であるとき、環Bはさらなる置換基を有さず、Wが炭素数1ないし20の2価の炭化水素基、Vが結合手、かつ $R^2$ が $-PO(OR^9)(OR^{10})$ または置換されていてもよい複素環基であり、

6)  $R^1$ が式： $-W^a-(C=O)-R^a$  ( $W^a$ および $R^a$ は前記と同意義を示す)で表される置換基を有するとき、Wが炭素数1ないし20の2価の炭化水素基、Vが結合手、かつ $R^2$ が $-PO(OR^9)(OR^{10})$ または置換されていてもよい複素環基である。]で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病の予防または治療方法。

【請求項24】糖尿病の予防・治療剤を製造するための、式

【化11】



[式中、 $R^1$ は置換されていてもよい5員複素環基を；

X、YおよびVは同一または異なって結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CR^3(OR^4)-$ 、 $-NR^5-$ 、 $-CONR^6-$ 、 $-NR^6CO-$ 、 $-CSNR^6-$ 、 $-NR^6CS-$ または $-CONR^6NR^7-$  ( $R^3$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 $R^4$ は水素原子または水酸基の保護基を、 $R^5$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を、 $R^6$ および $R^7$ は同一または異なって水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)を；

Qは炭素数1ないし20の2価の炭化水素基を；

環Aは1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい芳香環を；

Zは $-(CH_2)_n-Z^1-$ または $-Z^1-(CH_2)_n-$  ( $n$ は0ないし8の整数を、 $Z^1$ は結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-CONR^8-$ 、 $-NR^8CO-$ 、 $-CSNR^8-$ または $-NR^8CS-$  ( $R^8$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)を示す)を；

環Bは1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい含窒素複素環を；

Wは結合手または炭素数1ないし20の2価の炭化水素基を；

R<sup>2</sup>は水素原子、

シアノ基、

—PO(OR<sup>9</sup>)(OR<sup>10</sup>) (R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は同一または異なって水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、またR<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は結合して置換されていてもよい環を形成していてもよい)、

—COR<sup>11</sup> [R<sup>11</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、—OR<sup>12</sup> (R<sup>12</sup>は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または—NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> (R<sup>13</sup>およびR<sup>14</sup>は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアシル基または置換されていてもよいヒドロキシ基を示し、またR<sup>13</sup>およびR<sup>14</sup>は結合して置換されていてもよい環を形成していてもよい) を示す]、  
置換されていてもよい炭化水素基、または  
置換されていてもよい複素環基を示す。

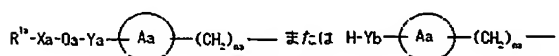
ただし、

1) —W—V—R<sup>2</sup>は「—Wa—(C=O)—Ra [Waは炭素数1ないし20の2価の飽和炭化水素基を、Raは—OR<sup>b</sup> (R<sup>b</sup>は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または—NRCR<sup>d</sup> (R<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、またはアシル基を示し、またR<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>は結合して隣接する窒素原子と共に置換されていてもよい環を形成していてもよい) ]」でなく、

2) 環Aおよび環Bは式：—Wa—(C=O)—Ra (WaおよびRaは前記と同意義を示す) で表される置換基を有さず、

3) 環Bは環構成N原子上に式：

【化12】



[式中、R<sup>1a</sup>は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を；



XaおよびYaは同一または異なって結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CR}^{3a}(\text{OR}^{4a})-$ 、 $-\text{NR}^{5a}-$ 、 $-\text{CONR}^{6a}-$ または $-\text{NR}^{6a}\text{CO}-$  (R<sup>3a</sup>は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、R<sup>4a</sup>は水素原子または水酸基の保護基を、R<sup>5a</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を、R<sup>6a</sup>は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) を;

Qaは炭素数1ないし20の2価の炭化水素基を;

環Aaは1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい芳香環を;

naは1ないし8の整数を;

Ybは酸素原子、硫黄原子または $-\text{NR}^{6a}-$  (R<sup>6a</sup>は前記と同意義を示す) を示す] で表される置換基を有さず、

4)  $-\text{X}-\text{Q}-\text{Y}-$ は $-(\text{CH}_2)_n-$  (naは1ないし8の整数を示す) でなく、

5) 環Bで示される含窒素複素環がピリジン環であるとき、環Bはさらなる置換基を有さず、Wが炭素数1ないし20の2価の炭化水素基、Vが結合手、かつR<sup>2</sup>が $-\text{PO}(\text{OR}^9)(\text{OR}^{10})$ または置換されていてもよい複素環基であり、

6) R<sup>1</sup>が式:  $-\text{Wa}-(\text{C}=\text{O})-\text{Ra}$  (WaおよびRaは前記と同意義を示す) で表される置換基を有するとき、Wが炭素数1ないし20の2価の炭化水素基、Vが結合手、かつR<sup>2</sup>が $-\text{PO}(\text{OR}^9)(\text{OR}^{10})$ または置換されていてもよい複素環基である。] で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

【請求項25】式

【化13】



[式中、R<sup>1</sup>は置換されていてもよい5員複素環基を;

X、YおよびVは同一または異なって結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CR}^3(\text{OR}^4)-$ 、 $-\text{NR}^5-$ 、 $-\text{CONR}^6-$ 、 $-\text{NR}^6\text{CO}-$ 、 $-\text{CSNR}^6-$ 、 $-\text{NR}^6\text{CS}-$ または $-\text{CONR}^6\text{NR}^7-$  (R<sup>3</sup>は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、R<sup>4</sup>は水素原子または水酸基の保護基を、R<sup>5</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は同一また

は異なって水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) を;

Qは炭素数1ないし20の2価の炭化水素基を;

環Aは1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい芳香環を;

Zは $-(CH_2)_n-Z^1-$ または $-Z^1-(CH_2)_n-$  ( $n$ は0ないし8の整数を、 $Z^1$ は結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-CONR^8-$ 、 $-NR^8CO-$ 、 $-CSNR^8-$ または $-NR^8CS-$  ( $R^8$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) を示す) を;

環Bは1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい含窒素複素環を;

Wは結合手または炭素数1ないし20の2価の炭化水素基を;

$R^2$ は水素原子、

シアノ基、

$-PO(OR^9)(OR^{10})$  ( $R^9$ および $R^{10}$ は同一または異なって水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、また $R^9$ および $R^{10}$ は結合して置換されていてもよい環を形成していてもよい)、

$-COR^{11}$  [ $R^{11}$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、 $-OR^{12}$  ( $R^{12}$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または $-NR^{13}R^{14}$  ( $R^{13}$ および $R^{14}$ は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアシル基または置換されていてもよいヒドロキシ基を示し、また $R^{13}$ および $R^{14}$ は結合して置換されていてもよい環を形成していてもよい) を示す]、

置換されていてもよい炭化水素基、または

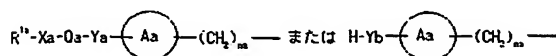
置換されていてもよい複素環基を示す。

ただし、

1)  $-W-V-R^2$ は「 $-Wa-(C=O)-Ra$  [ $Wa$ は炭素数1ないし20の2価の飽和炭化水素基を、 $Ra$ は $-OR^b$  ( $R^b$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または $-NRCR^d$  ( $R^c$ および $R^d$ は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、またはアシル基を示し、また $R^c$ および $R^d$ は結合して隣接する窒素原子と共に置換されていてもよい環を形成していてもよい) ]」でなく、

- 2) 環Aおよび環Bは式:  $-W_a-(C=O)-R^a$  ( $W_a$ および $R^a$ は前記と同意義を示す) で表される置換基を有さず、
- 3) 環Bは環構成N原子上に式:

【化14】



[式中、 $R^{1a}$ は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を；

$X_a$ および $Y_a$ は同一または異なって結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CR^{3a}(OR^{4a})-$ 、 $-NR^{5a}-$ 、 $-CONR^{6a}-$ または $-NR^{6a}CO-$  ( $R^{3a}$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 $R^{4a}$ は水素原子または水酸基の保護基を、 $R^{5a}$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を、 $R^{6a}$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) を；

$Q_a$ は炭素数1ないし20の2価の炭化水素基を；

環Aaは1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい芳香環を；

$n$ は1ないし8の整数を；

$Y_b$ は酸素原子、硫黄原子または $-NR^{6a}-$  ( $R^{6a}$ は前記と同意義を示す) を示す] で表される置換基を有さず、

- 4)  $-X-Q-Y-$ は $-(CH_2)_n-$  ( $n$ は1ないし8の整数を示す) でなく、
- 5) 環Bで示される含窒素複素環がピリジン環であるとき、環Bはさらなる置換基を有さず、 $W$ が炭素数1ないし20の2価の炭化水素基、 $V$ が結合手、かつ $R^2$ が $-PO(OR^9)(OR^{10})$ または置換されていてもよい複素環基であり、
- 6)  $R^1$ が式:  $-W_a-(C=O)-R^a$  ( $W_a$ および $R^a$ は前記と同意義を示す) で表される置換基を有するとき、 $W$ が炭素数1ないし20の2価の炭化水素基、 $V$ が結合手、かつ $R^2$ が $-PO(OR^9)(OR^{10})$ または置換されていてもよい複素環基である。] で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における肥満症の予防または治療方法。

【請求項26】 肥満症の予防・治療剤を製造するための、式

## 【化15】



[式中、 $R^1$ は置換されていてもよい5員複素環基を；

X、YおよびVは同一または異なって結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CR^3(OR^4)-$ 、 $-NR^5-$ 、 $-CONR^6-$ 、 $-NR^6CO-$ 、 $-CSNR^6-$ 、 $-NR^6CS-$ または $-CONR^6NR^7-$  ( $R^3$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 $R^4$ は水素原子または水酸基の保護基を、 $R^5$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を、 $R^6$ および $R^7$ は同一または異なって水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) を；

Qは炭素数1ないし20の2価の炭化水素基を；

環Aは1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい芳香環を；

Zは $-(CH_2)_n-Z^1-$ または $-Z^1-(CH_2)_n-$  ( $n$ は0ないし8の整数を、 $Z^1$ は結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-CONR^8-$ 、 $-NR^8CO-$ 、 $-CSNR^8-$ または $-NR^8CS-$  ( $R^8$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) を示す) を；

環Bは1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい含窒素複素環を；

Wは結合手または炭素数1ないし20の2価の炭化水素基を；

$R^2$ は水素原子、

シアノ基、

$-PO(OR^9)(OR^{10})$  ( $R^9$ および $R^{10}$ は同一または異なって水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、また $R^9$ および $R^{10}$ は結合して置換されていてもよい環を形成していてもよい)、

$-COR^{11}$  [ $R^{11}$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、 $-OR^{12}$  ( $R^{12}$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または $-NR^{13}R^{14}$  ( $R^{13}$ および $R^{14}$ は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアシル基または置換されていてもよいヒドロキシ基を示し、また $R^{13}$ および $R^{14}$ は結合して置換されていてもよい環を形成していてもよい) を示す]、

置換されていてもよい炭化水素基、または  
置換されていてもよい複素環基を示す。

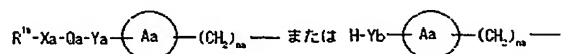
ただし、

1)  $-W-V-R^2$ は「 $-W_a-(C=O)-R^a$  [ $W_a$ は炭素数1ないし20の2価の飽和炭化水素基を、 $R^a$ は $-OR^b$  ( $R^b$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または $-NRCR^d$  ( $RC$ および $RD$ は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、またはアシル基を示し、また $RC$ および $RD$ は結合して隣接する窒素原子と共に置換されていてもよい環を形成していてもよい) ]」でなく、

2) 環Aおよび環Bは式:  $-W_a-(C=O)-R^a$  ( $W_a$ および $R^a$ は前記と同意義を示す) で表される置換基を有さず、

3) 環Bは環構成N原子上に式:

#### 【化16】



[式中、 $R^{1a}$ は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を；

$Xa$ および $Ya$ は同一または異なって結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CR^{3a}(OR^{4a})-$ 、 $-NR^{5a}-$ 、 $-CONR^{6a}-$ または $-NR^{6a}CO-$  ( $R^{3a}$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 $R^{4a}$ は水素原子または水酸基の保護基を、 $R^{5a}$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を、 $R^{6a}$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) を；

$Qa$ は炭素数1ないし20の2価の炭化水素基を；

環Aaは1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい芳香環を；

$n$ は1ないし8の整数を；

$Yb$ は酸素原子、硫黄原子または $-NR^{6a}-$  ( $R^{6a}$ は前記と同意義を示す) を示す] で表される置換基を有さず、

4)  $-X-Q-Y-$ は $-(CH_2)_n-$  ( $n$ は1ないし8の整数を示す) でなく、

5) 環Bで示される含窒素複素環がピリジン環であるとき、環Bはさらなる置換基を有さず、Wが炭素数1ないし20の2価の炭化水素基、Vが結合手、かつR<sup>2</sup>が-PO(OR<sup>9</sup>)(OR<sup>10</sup>)または置換されていてもよい複素環基であり、

6) R<sup>1</sup>が式: -Wa-(C=O)-Ra (WaおよびRaは前記と同意義を示す) で表される置換基を有するとき、Wが炭素数1ないし20の2価の炭化水素基、Vが結合手、かつR<sup>2</sup>が-PO(OR<sup>9</sup>)(OR<sup>10</sup>)または置換されていてもよい複素環基である。] で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【0001】

#### 【発明の属する技術分野】

本発明は、優れた脂肪組織重量低下作用、血糖低下作用および血中脂質低下作用を有し、肥満症、糖尿病、高脂血症、耐糖能不全、高血圧症などの予防・治療剤として有用な新規5員複素環化合物に関する。

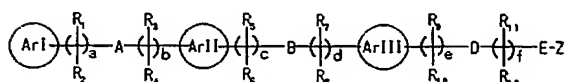
#### 【0002】

#### 【従来の技術】

5員複素環化合物としては、以下の化合物が知られている。

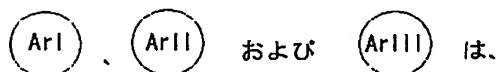
(1) PPARリガンド受容体結合剤として、式

#### 【化17】



[式中、

#### 【化18】

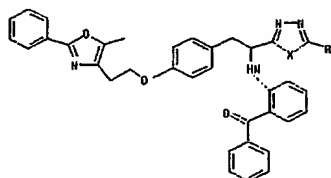


独立して、アリールなどを；Aは-O-などを；Bは-O-などを；Dは-O-などを；Eは結合手またはエチレン基を；a, b, cおよびeは0-4を；dは0-5を；fは0-6を；R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub>およびR<sub>11</sub>は独立し

て水素などを;  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_8$ ,  $R_{10}$  および  $R_{12}$  は独立して  $-(CH)_q-X$  を;  $q$  は 0-3 を;  $X$  は水素などを;  $Z$  は  $R_{21}O_2C-$  などを;  $R_{21}$  は水素などを示す] で表される化合物が報告されている (特許文献 1 参照)

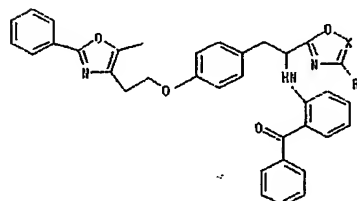
(2)  $PPAR-\alpha$ 、 $PPAR-\gamma$  および  $PPAR-\delta$  に結合して作用する化合物として、式

【化 19】



[式中、 $X$  は  $O$ 、 $S$  または  $NH$  を、 $R$  はメチル、エチル、 $n$ -プロピル、 $i$ -プロピル、シクロプロピル、 $n$ -ブチル、フェニルまたは  $-CH_2OCH_3$  を示す] で表される化合物、および式

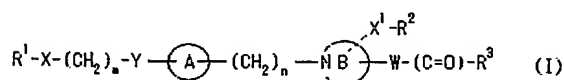
【化 20】



[式中、 $X$  は  $C$  または  $N$  を、 $R$  はメチル、エチル、 $n$ -プロピル、 $i$ -プロピル、 $-CH_2OCH_3$  または  $-CO_2CH_3$  を示す] で表される化合物が報告されている (特許文献 2 参照)。

(3) レチノイド関連受容体機能調節剤として、式

【化 21】

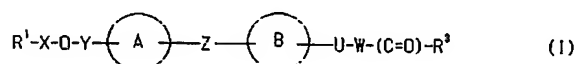


[式中、 $R^1$  は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素

環基を; Xは結合手, O, S,  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{CS}-$ ,  $-\text{CR}^4(\text{OR}^5)-$ または $-\text{NR}^6-$  ( $\text{R}^4$ および $\text{R}^6$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 $\text{R}^5$ は水素原子または水酸基の保護基を示す) を; mは0-3を; YはO, S,  $-\text{SO}-$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{NR}^7-$ ,  $-\text{CONR}^7-$ または $-\text{NR}^7\text{CO}-$  ( $\text{R}^7$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) を; 環Aは1-3の置換基をさらに有していてもよい芳香環を; nは1-8を; 環Bはアルキル基でさらに置換されていてもよい含窒素5員複素環を;  $\text{X}^1$ は結合手, O, S,  $-\text{SO}-$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{O}-\text{SO}_2-$ または $-\text{NR}^{16}-$  ( $\text{R}^{16}$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) を;  $\text{R}^2$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を; Wは結合手または $\text{C}_{1-20}$ の2価炭化水素残基を;  $\text{R}^3$ は $-\text{OR}^8$  ( $\text{R}^8$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$  ( $\text{R}^9$ および $\text{R}^{10}$ は、同一又は異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示すか、 $\text{R}^9$ および $\text{R}^{10}$ が互いに結合して環を形成する)を示す] で表される化合物が報告されている (特許文献3参照)。

(4) レチノイド関連受容体機能調節剤として、式

【化22】



[式中、 $\text{R}^1$ は置換されていてもよい5員芳香族複素環基を;

Xは結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{CR}^4(\text{OR}^5)-$ または $-\text{NR}^6-$  ( $\text{R}^4$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 $\text{R}^5$ は水素原子または水酸基の保護基を、 $\text{R}^6$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を示す) を;

Qは炭素数1ないし20の2価の炭化水素基を;

Yは結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^7-$ 、 $-\text{CONR}^7-$ または $-\text{NR}^7\text{CO}-$  ( $\text{R}^7$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を示す) を;

環Aは1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい芳香環を;

Zは $-(\text{CH}_2)_n-\text{Z}^1-$ または $-\text{Z}^1-(\text{CH}_2)_n-$  ( $n$ は1ないし8の



整数を、 $Z^1$  は酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$  または  $-NR^{16}-$  ( $R^{16}$  は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) を示す) を ;

環 B はそれぞれ 1 ないし 3 個の置換基をさらに有していてもよいピリジン環、ベンゼン環またはナフタレン環を ;

U は結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$  または  $-SO_2-$  を ;

W は炭素数 1 ないし 20 の 2 価の炭化水素基を ;

$R^3$  は  $-OR^8$  ( $R^8$  は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または  $-NR^9R^{10}$  ( $R^9$  および  $R^{10}$  は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、または置換されていてもよいアシル基を示すか、または  $R^9$  および  $R^{10}$  は結合して置換されていてもよい環を形成していてもよい) を示す ;

ただし、環 B が 1 ないし 3 個の置換基をさらに有していてもよいベンゼン環であるとき、U は結合手を示す] で表される化合物が報告されている (特許文献 4 参照)。

### 【0003】

ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体ガンマ ( $PPAR\gamma$ ) は、ステロイドホルモン受容体や甲状腺ホルモン受容体に代表される核内ホルモン受容体スーパーファミリーの一員で、脂肪細胞分化のごく初期にその発現が誘導され、マスターレギュレーターとして脂肪細胞の分化に重要な役割を果たしている。 $PPAR\gamma$  は、リガンドと結合することによりレチノイド X 受容体 ( $RXR$ ) と二量体を形成し、核内で標的遺伝子の応答性部位と結合して転写効率を直接制御 (活性化) している。近年、プロスタグランジン  $D_2$  の代謝物である  $15\text{-デオキシー}\Delta 12, 14$  プロスタグランジン  $J_2$  が  $PPAR\gamma$  の内因性リガンドである可能性が示唆され、さらに、チアゾリジンジオン誘導体に代表される一種のインスリン感受性増強薬が  $PPAR\gamma$  のリガンド活性を有し、その強さと血糖低下作用あるいは脂肪細胞分化促進作用が平行することが判明した (例えば、非特許文献 1~3 参照)。

さらに、最近、1) ヒト脂肪肉腫由来の培養細胞に  $PPAR\gamma$  が発現し、PP

AR $\gamma$ リガンドの添加によってその増殖が停止すること（例えば、非特許文献4参照）、2）インドメタシン、フェノプロフェンに代表されるノンステロイド抗炎症薬がPPAR $\gamma$ リガンド活性を持つこと（例えば、非特許文献5参照）、3）活性化されたマクロファージでPPAR $\gamma$ が高発現し、そのリガンド添加によって炎症に関与する遺伝子の転写が阻害されること（例えば、非特許文献6参照）、4）PPAR $\gamma$ リガンドが、単球による炎症性サイトカイン（TNF $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6）の産生を抑制すること（例えば、非特許文献7参照）、5）PPAR $\gamma$ ヘテロ欠損マウスでは脂肪細胞の肥大化や脂肪の蓄積、インスリン抵抗性の発現が抑制されること（例えば、非特許文献8参照）、6）PPAR $\gamma$ リガンドが、PPAR $\gamma$ アゴニストによる10T1/2細胞の脂肪細胞への分化を阻害すること（例えば、非特許文献9参照）、7）PPAR $\gamma$ リガンドが、PPAR $\gamma$ アゴニストによる3T3-L1細胞の脂肪細胞への分化を抑制すること（例えば、非特許文献10参照）などが判明している。

## 【0004】

## 【特許文献1】

国際公開第W000/64876号パンフレット

## 【特許文献2】

国際公開第W001/17994号パンフレット

## 【特許文献3】

国際公開第W001/38325号パンフレット

## 【特許文献4】

国際公開第W002/53547号パンフレット

## 【非特許文献1】

セル (Cell)、(1995年)、第83巻、p.803

## 【非特許文献2】

ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (The Journal of Biological Chemistry)、(1995年)、第270巻、p.12953

## 【非特許文献3】

ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medic

inal Chemistry)、(1996年)、第39巻、p.655

【非特許文献 4】

プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ (Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America)、(1997年)、第94巻、p.237

【非特許文献 5】

ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (The Journal of Biological Chemistry)、(1997年)、第272巻、p.3406

【非特許文献 6】

ネイチャー (Nature)、(1998年)、第391巻、p.79

【非特許文献 7】

ネイチャー (Nature)、(1998年)、第391巻、p.82

【非特許文献 8】

モレキュラー セル (Molecular Cell)、(1999年)、第4巻、p.597

【非特許文献 9】

プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ (Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America)、(1999年)、第96巻、p.6102

【非特許文献 10】

モレキュラー エンドクリノロジー (Molecular Endocrinology)、(2000年)、第14巻、p.1425

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

肥満症、糖尿病、高脂血症、耐糖能不全、高血圧症などの予防・治療剤として有用であり、かつ副作用が少ない等、医薬として優れた性質を有する新規化合物の開発が望まれている。

【0006】

## 【課題を解決するための手段】

本発明は、

(1) 式

【化 2 3】



[式中、 $R^1$ は置換されていてもよい5員複素環基を；

X、YおよびVは同一または異なって結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CR^3(OR^4)-$ 、 $-NR^5-$ 、 $-CONR^6-$ 、 $-NR^6CO-$ 、 $-CSNR^6-$ 、 $-NR^6CS-$ または $-CONR^6NR^7-$  ( $R^3$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 $R^4$ は水素原子または水酸基の保護基を、 $R^5$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を、 $R^6$ および $R^7$ は同一または異なって水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) を；

Qは炭素数1ないし20の2価の炭化水素基を；

環Aは1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい芳香環を；

Zは $-(CH_2)_n-Z^1-$ または $-Z^1-(CH_2)_n-$  ( $n$ は0ないし8の整数を、 $Z^1$ は結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-CONR^8-$ 、 $-NR^8CO-$ 、 $-CSNR^8-$ または $-NR^8CS-$  ( $R^8$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) を示す) を；

環Bは1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい含窒素複素環を；

Wは結合手または炭素数1ないし20の2価の炭化水素基を；

$R^2$ は水素原子、

シアノ基、

$-PO(OR^9)(OR^{10})$  ( $R^9$ および $R^{10}$ は同一または異なって水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、また $R^9$ および $R^{10}$ は結合して置換されていてもよい環を形成していてもよい)、

$-COR^{11}$  [ $R^{11}$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、 $-OR^{12}$  ( $R^{12}$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または $-NR^{13}R^{14}$  ( $R^{13}$ および $R^{14}$ は同一または異なって水素原子、置

換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアシル基または置換されていてもよいヒドロキシ基を示し、また $R^{13}$ および $R^{14}$ は結合して置換されていてもよい環を形成していてもよい)を示す]、置換されていてもよい炭化水素基、または置換されていてもよい複素環基を示す。

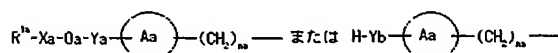
ただし、

1)  $-W-V-R^2$ は「 $-W_a-(C=O)-R^a$  [ $W_a$ は炭素数1ないし20の2価の飽和炭化水素基を、 $R^a$ は $-OR^b$  ( $R^b$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または $-NRCR^d$  ( $R^c$ および $R^d$ は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、またはアシル基を示し、また $R^c$ および $R^d$ は結合して隣接する窒素原子と共に置換されていてもよい環を形成していてもよい) ]」でなく、

2) 環Aおよび環Bは式:  $-W_a-(C=O)-R^a$  ( $W_a$ および $R^a$ は前記と同意義を示す) で表される置換基を有さず、

3) 環Bは環構成N原子上に式:

#### 【化24】



[式中、 $R^{1a}$ は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を；

$X_a$ および $Y_a$ は同一または異なって結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CR^{3a}(OR^{4a})-$ 、 $-NR^{5a}-$ 、 $-CONR^{6a}-$ または $-NR^{6a}CO-$  ( $R^{3a}$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 $R^{4a}$ は水素原子または水酸基の保護基を、 $R^{5a}$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を、 $R^{6a}$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) を；

$Q_a$ は炭素数1ないし20の2価の炭化水素基を；

環Aaは1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい芳香環を；

$na$ は1ないし8の整数を；

Ybは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{6a}-$  ( $R^{6a}$ は前記と同意義を示す)を示す]  
で表される置換基を有さず、

- 4)  $-X-Q-Y-$ は $-(CH_2)_n-$  ( $n$ は1ないし8の整数を示す)でなく、  
5) 環Bで示される含窒素複素環がピリジン環であるとき、環Bはさらなる置換基を有さず、Wが炭素数1ないし20の2価の炭化水素基、Vが結合手、かつ $R^2$ が $-PO(OR^9)(OR^{10})$ または置換されていてもよい複素環基であり、  
6)  $R^1$ が式： $-W^a-(C=O)-R^a$  ( $W^a$ および $R^a$ は前記と同意義を示す)で表される置換基を有するとき、Wが炭素数1ないし20の2価の炭化水素基、Vが結合手、かつ $R^2$ が $-PO(OR^9)(OR^{10})$ または置換されていてもよい複素環基である。]で表される化合物 [ただし、5- {2- [4- (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル) メトキシフェニル] エチル} -4-メトキシメトキシメチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール；

(5- {2- [4- (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル) メトキシフェニル] エチル} -2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル) メタノール；

(5- {2- [4- (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル) メトキシフェニル] エチル} -2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル) アセトニトリル；

2-エトキシカルボニル-3- (5- {2- [4- (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル) メトキシフェニル] エチル} -2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル) プロピオン酸エチル；

3- (4- { [2- (2-フリル) -5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イルメトキシ] -3-メトキシベンジル} オキシ) -1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル；

[3- (4- { [2- (2-フリル) -5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イルメトキシ] -3-メトキシベンジル} オキシ) -1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル] メタノール；

3- (4- { [2- (2-フリル) -5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イルメトキシ] -3-メトキシベンジル} オキシ) -1-フェニル-1H-ピラゾ

ールー5-カルバルデヒド; および

[3-(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イルメトキシ]-3-メトキシベンジル} オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル] アセトニトリルを除く。] またはその塩;

(2)  $R^1$ で示される5員複素環基が5員芳香族複素環基である前記(1)記載の化合物;

(3) 5員芳香族複素環基がオキサゾリル、チアゾリルまたはトリアゾリルである前記(2)記載の化合物;

(4) Xが結合手である前記(1)記載の化合物;

(5) Qが $C_{1-6}$ アルキレンまたは $C_{2-6}$ アルケニレンである前記(1)記載の化合物;

(6) Yが酸素原子である前記(1)記載の化合物;

(7) 環Bで示される含窒素複素環がピラゾール環、オキサゾール環またはチアゾール環である前記(1)記載の化合物;

(8) 環Bがさらに有していてもよい置換基が炭化水素基である前記(1)記載の化合物;

(9) 炭化水素基が $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{7-13}$ アラルキル基または $C_{6-14}$ アリール基である前記(8)記載の化合物;

(10) Vが結合手である前記(1)記載の化合物;

(11)  $R^2$ が $-PO(OR^9)(OR^{10})$  ( $R^9$ および $R^{10}$ は同一または異なって水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、また $R^9$ および $R^{10}$ は結合して置換されていてもよい環を形成していてもよい) または置換されていてもよい複素環基である前記(1)記載の化合物;

#### 【0007】

(12) 前記(1)記載の化合物またはその塩のプロドラッグ;

(13) 式(I)で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物;

(14) 糖尿病の予防・治療剤である前記(13)記載の医薬組成物;

(15) 高脂血症の予防・治療剤である前記(13)記載の医薬組成物;

- (16) 耐糖能不全の予防・治療剤である前記(13)記載の医薬組成物；
  - (17) 肥満症の予防・治療剤である前記(13)記載の医薬組成物；
  - (18) 高血圧症の予防・治療剤である前記(13)記載の医薬組成物；
  - (19) 式(I)で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなるレチノイド関連受容体機能調節剤；
  - (20) ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体リガンドである前記(19)記載の剤；
  - (21) レチノイドX受容体リガンドである前記(19)記載の剤；
  - (22) 式(I)で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなるインスリン抵抗性改善剤；
  - (23) 式(I)で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病の予防または治療方法；
  - (24) 糖尿病の予防・治療剤を製造するための、式(I)で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用；
  - (25) 式(I)で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における肥満症の予防または治療方法；
  - (26) 肥満症の予防・治療剤を製造するための、式(I)で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用；
- などに関する。

#### 【0008】

式(I)中、 $R^1$ で示される「5員複素環基」としては、例えば環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5員複素環基が挙げられる。

5員複素環基の好適な例としては、ピロリジニル(2-または3-ピロリジニル)、イミダゾリジニル(2-または4-イミダゾリジニル)、ピラゾリジニル(2-、3-または4-ピラゾリジニル)などの5員非芳香族複素環基；フリル(2-または3-フリル)、チエニル(2-または3-チエニル)、ピロリル(1-、2-



または3-ピロリル)、イミダゾリル(1-, 2-, 4-または5-イミダゾリル)、ピラゾリル(1-, 3-または4-ピラゾリル)、イソオキサゾリル(3-, 4-または5-イソオキサゾリル)、イソチアゾリル(3-, 4-または5-イソチアゾリル)、チアゾリル(2-, 4-または5-チアゾリル)、オキサゾリル(2-, 4-または5-オキサゾリル)、オキサジアゾリル(1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)、チアジアゾリル(1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)、トリアゾリル(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 3-トリアゾール-1-イル、1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)、テトラゾリル(テトラゾール-1-イル、テトラゾール-5-イル)などの5員芳香族複素環基が挙げられる。

#### 【0009】

5員複素環基は、好ましくは5員芳香族複素環基であり、さらに好ましくはオキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリルなどである。

R<sup>1</sup>で示される「5員複素環基」は、置換可能な位置に1ないし4個、好ましくは1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば「ハロゲン原子」、「ニトロ基」、「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」、「置換されていてもよい脂環式炭化水素基」、「置換されていてもよい芳香族炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」、「置換されていてもよいアシル基」、「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」、「置換されていてもよいチオール基」などが挙げられる。

#### 【0010】

「ハロゲン原子」としては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられ、なかでもフッ素および塩素が好ましい。

「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」における脂肪族炭化水素基としては、直鎖状または分枝状のC<sub>1</sub>-15脂肪族炭化水素基、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基等が挙げられる。

アルキル基の好適な例としては、C<sub>1</sub>-10アルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペ

ンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられる。

アルケニル基の好適な例としては、 $C_2-10$ アルケニル基、例えばエテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、1-オクテニルなどが挙げられる。

アルキニル基の好適な例としては、 $C_2-10$ アルキニル基、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、1-オクチニルなどが挙げられる。

#### 【0011】

「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」における置換基としては、例えば  $C_3-10$ シクロアルキル基； $C_6-14$ アリール基（例、フェニル、ナフチル）；芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリル）；非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジニル、ピペラジニル）； $C_1-4$ アルキル基あるいは $C_1-6$ アルキル-カルボニル基でモノあるいはジ置換されていてもよいアミノ基；アミジノ基； $C_1-6$ アルキル-カルボニル基； $C_1-4$ アルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいカルバモイル基； $C_1-4$ アルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいスルファモイル基；カルボキシ基； $C_1-6$ アルキル-カルボニルオキシ基； $C_1-6$ アルキルスルホニルオキシ基；ヒドロキシ基；ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、カルボキシ基、カルバモイル基および $C_1-6$ アルコキシ-カルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_1-6$ アルコキシ基；ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、カルボキシ基、カルバモイル基および $C_1-6$ アルコキシ-カルボニル基から選

ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>2</sub>–5アルケニルオキシ基；C<sub>3</sub>–7シクロアルキルオキシ基；C<sub>7</sub>–9アラルキルオキシ基；C<sub>6</sub>–14アリールオキシ基（例、フェニルオキシ、ナフチルオキシ）；チオール基；1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよいC<sub>1</sub>–6アルキルチオ基；C<sub>7</sub>–9アラルキルチオ基；C<sub>6</sub>–14アリールチオ基（例、フェニルチオ、ナフチルチオ）；スルホ基；シアノ基；アジド基；ニトロ基；ニトロソ基；ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。

#### 【0012】

「置換されていてもよい脂環式炭化水素基」における脂環式炭化水素基としては、飽和または不飽和のC<sub>3</sub>–12脂環式炭化水素基、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基等が挙げられる。

シクロアルキル基の好適な例としては、C<sub>3</sub>–10シクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスクロ [2.2.1] ヘプチル、ビスクロ [2.2.2] オクチル、ビスクロ [3.2.1] オクチル、ビスクロ [3.2.2] ノニル、ビスクロ [3.3.1] ノニル、ビスクロ [4.2.1] ノニル、ビスクロ [4.3.1] デシルなどが挙げられる。

シクロアルケニル基の好適な例としては、C<sub>3</sub>–10シクロアルケニル基、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルなどが挙げられる。

シクロアルカジエニル基の好適な例としては、C<sub>4</sub>–10シクロアルカジエニル基、例えば2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イルなどが挙げられる。

「置換されていてもよい芳香族炭化水素基」における芳香族炭化水素基の好適な例としては、C<sub>6</sub>–14芳香族炭化水素基（例、アリール基）、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、ビフェニリルなどが挙げられる。なかでもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが好ましい。

#### 【0013】

「置換されていてもよい複素環基」における複素環基としては、芳香族複素環

基、非芳香族複素環基が挙げられる。

該芳香族複素環基としては、例えば環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし5個含有する、単環式、2環式または3環式の芳香族複素環基などが挙げられる。

単環式芳香族複素環基の好適な例としては、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル (1,2,3-; 1,2,4-; または1,3,4-オキサジアゾリル)、フラザニル、チアジアゾリル (1,2,3-; 1,2,4-; または1,3,4-チアジアゾリル)、トリアゾリル (1,2,3-または1,2,4-トリアゾリル)、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニルなどが挙げられる。

2環式または3環式の芳香族複素環基の好適な例としては、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ [b] チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリル、キナゾリル、キノキサリニル、フトラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボニル、 $\beta$ -カルボニル、 $\gamma$ -カルボニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、インドリジニル、ピロロ [1,2-b] ピリダジニル、ピラゾロ [1,5-a] ピリジル、イミダゾ [1,2-a] ピリジル、イミダゾ [1,5-a] ピリジル、イミダゾ [1,2-b] ピリダジニル、イミダゾ [1,2-a] ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ [4,3-a] ピリジル、1,2,4-トリアゾロ [4,3-b] ピリダジニルなどが挙げられる。

非芳香族複素環基としては、例えば環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含有するC<sub>2-10</sub>非芳香族複素環基などが挙げられる。非芳香族複素環基の好適な例としては、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、ジオキソチアゾリ

ジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノなどが挙げられる。

#### 【0014】

前記「置換されていてもよい脂環式炭化水素基」、「置換されていてもよい芳香族炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、カルボキシ基、カルバモイル基および $C_1-6$ アルコキシカルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_1-6$ アルキル基；ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、カルボキシ基、カルバモイル基および $C_1-6$ アルコキシカルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_2-6$ アルケニル基； $C_3-10$ シクロアルキル基； $C_6-14$ アリール基（例、フェニル、ナフチル）；芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリル）；非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジニル、ピペラジニル）； $C_7-9$ アラルキル基； $C_1-4$ アルキル基あるいは $C_1-6$ アルキルカルボニル基でモノあるいはジ置換されていてもよいアミノ基；アミジノ基； $C_1-6$ アルキルカルボニル基； $C_1-4$ アルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいカルバモイル基； $C_1-4$ アルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいスルファモイル基；カルボキシ基； $C_1-6$ アルキルカルボニルオキシ基； $C_1-6$ アルキルスルホニルオキシ基；ヒドロキシ基；ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、カルボキシ基、カルバモイル基および $C_1-6$ アルコキシカルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_1-6$ アルコキシ基；ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、カルボキシ基、カルバモイル基および $C_1-6$ アルコキシカルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_2-5$ アルケニルオキシ基； $C_3-7$ シクロアルキルオキシ基； $C_7-9$ アラルキルオキシ基； $C_6-14$ アリールオキシ基（例、フェニルオキシ、ナフチルオキシ）；チオール基；1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい $C_1-6$ アルキルチオ基； $C_7-9$ アラルキルチオ基； $C_6-14$ アリールチオ基（例、フェニルチオ、ナフチルチオ）；スルホ基；

シアノ基；アジド基；ニトロ基；ニトロソ基；ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。

#### 【0015】

「置換されていてもよいアシル基」におけるアシル基としては、例えば  $-CO R^{15}$ ,  $-CO-OR^{15}$ ,  $-SO_2 R^{15}$ ,  $-SOR^{15}$ ,  $-PO(OR^{15})(OR^{16})$ ,  $-CO-NR^{17}R^{18}$ ,  $-CS-NR^{17}R^{18}$

[ $R^{15}$ および $R^{16}$ は同一または異なって水素原子、炭化水素基または複素環基を示す。また、 $R^{15}$ および $R^{16}$ は結合して環を形成していてもよい。 $R^{17}$ および $R^{18}$ は、同一または異なって、水素原子、炭化水素基または複素環基を示すか、 $R^{17}$ および $R^{18}$ は、隣接する窒素原子とともに含窒素複素環を形成していてもよい]などが挙げられる。

$R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ および $R^{18}$ で示される「炭化水素基」としては、脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、芳香族炭化水素基、脂環式-脂肪族炭化水素基、芳香脂肪族炭化水素基などが挙げられる。

ここで、脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基および芳香族炭化水素基としては、 $R^1$ における置換基として例示したものが挙げられる。

脂環式-脂肪族炭化水素基としては、例えば前記脂環式炭化水素基と脂肪族炭化水素基とが結合したもの（例、シクロアルキル-アルキル基、シクロアルケニル-アルキル基）が挙げられ、なかでも $C_4$ - $9$ 脂環式-脂肪族炭化水素基が好ましい。脂環式-脂肪族炭化水素基の好適な例としては、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、2-シクロペンテニルメチル、3-シクロペンテニルメチル、シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキセニルメチル、3-シクロヘキセニルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘプチルメチル、シクロヘプチルエチルなどが挙げられる。

#### 【0016】

芳香脂肪族炭化水素基としては、例えば $C_7$ - $13$ 芳香脂肪族炭化水素基（例、 $C_7$ - $13$ アラルキル基、 $C_8$ - $13$ アリールアルケニル基）などが挙げられる。芳香脂肪

族炭化水素基の好適な例としては、ベンジル、フェネチル、1-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピルなどのC<sub>7</sub>-9フェニルアルキル； $\alpha$ -ナフチルメチル、 $\alpha$ -ナフチルエチル、 $\beta$ -ナフチルメチル、 $\beta$ -ナフチルエチルなどのC<sub>11</sub>-13ナフチルアルキル；スチリルなどのC<sub>8</sub>-10のフェニルアルケニル；2-(2-ナフチルビニル)などのC<sub>12</sub>-13ナフチルアルケニルなどが挙げられる。

炭化水素基は、好ましくは、C<sub>1</sub>-10アルキル基（好ましくはメチル、エチル、プロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、1-エチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル）；C<sub>2</sub>-10アルキニル基（好ましくは2-プロピニル）；C<sub>3</sub>-10シクロアルキル基（好ましくはシクロプロピル、シクロヘキシル）；C<sub>6</sub>-14アリール基（好ましくはフェニル、ビフェニル）；C<sub>7</sub>-13アラルキル基（好ましくはベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、ナフチルメチル、ベンズヒドリル）などである。

#### 【0017】

R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>およびR<sup>18</sup>で示される「複素環基」としては、R<sup>1</sup>における置換基として例示したものが挙げられる。

該複素環基は、好ましくは、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、キノリル、イソキノリル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルなどである。

R<sup>15</sup>およびR<sup>16</sup>が結合して形成する環としては、後述のR<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>が結合して形成する「置換されていてもよい環」における環として例示するものが挙げられる。

R<sup>17</sup>およびR<sup>18</sup>が隣接する窒素原子とともに形成する「含窒素複素環」としては、例えば環構成原子として炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし2個含有していてもよい5ないし7員の含窒素複素環が挙げられる。該含窒素複素環の好適な例としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリンなどが挙げられる。

## 【0018】

該アシル基は、置換可能な位置に1～3個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えば1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル）、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、ニトロ基、ヒドロキシ基、 $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル）でモノーまたはジー置換されていてもよいアミノ基等が挙げられる。

## 【0019】

アシル基の好適な例としては、ホルミル、カルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、 $C_{1-10}$ アルキル-カルボニル（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル）、 $C_{2-10}$ アルケニル-カルボニル（例、クロトニル）、 $C_{3-10}$ シクロアルキル-カルボニル（例、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル）、 $C_{3-10}$ シクロアルケニル-カルボニル（例、2-シクロヘキセンカルボニル）、 $C_6-14$ アリール-カルボニル（例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル）、 $C_7-13$ アラルキル-カルボニル（例、ベンジルカルボニル、フェネチルカルボニル）、芳香族複素環カルボニル（例、ニコチノイル、イソニコチノイル）、非芳香族複素環カルボニル（例、ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル）、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル）、 $C_6-14$ アリールオキシ-カルボニル（例、フェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル）、 $C_7-13$ アラルキルオキシ-カルボニル（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル）、モノーまたはジ-（ハロゲン原子および $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル）-カルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチ



ルメチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、トリフルオロエチルカルバモイル)、モノーまたはジー (1ないし3個のハロゲンで置換されていてもよい $C_1-6$ アルキル)ーチオカルバモイル(例、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル)、 $C_6-14$ アリールカルバモイル (例、フェニルカルバモイル)、 $C_3-10$ シクロアルキルカルバモイル (例、シクロプロピルカルバモイル)、 $C_7-13$ アラルキルカルバモイル (例、ベンジルカルバモイル)、 $C_1-6$ アルコキシカルバモイル(例、メトキシカルバモイル)、 $C_1-10$ アルキルスルフィニル基 (例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル)、 $C_1-10$ アルキルスルホニル基 (例、メチルスルホニル、エチルスルホニル)、 $C_6-14$ アリールスルホニル (例、フェニルスルホニル)、環を形成していてもよい (モノーもしくはジ- $C_1-10$ アルキル)ホスホノ基 (例、ジメチルホスホノ; ジエチルホスホノ; ジイソプロピルホスホノ; ジブチルホスホノ; 2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル)、モノーまたはジ- (1ないし3個のハロゲンで置換されていてもよい $C_1-6$ アルキル)ースルファモイル(例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル)などが挙げられる。

#### 【0020】

「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば $C_1-10$ アルキル基、 $C_2-10$ アルケニル基、 $C_3-10$ シクロアルキル基、 $C_3-10$ シクロアルケニル基、 $C_6-14$ アリール基または $C_1-13$ アシル基等でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。これらの基としては、前記<sup>1</sup>における置換基としてそれぞれ例示したものが挙げられる。また、 $C_1-13$ アシル基は、好ましくは $C_1-6$ アルキルカルボニル基、 $C_7-13$ アリールカルボニル基等である。

置換されたアミノ基の好適な例としては、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジアリルアミノ、シクロヘキシルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノ、フェニルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ等が挙げられる。

#### 【0021】

「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、例えばそれぞれ置換されていてもよい $C_1-10$ アルキル基、 $C_2-10$ アルケニル基、 $C_6-14$ アリール基、 $C_7-13$

アラルキル基または $C_1-13$ アシル基で置換されていてもよいヒドロキシ基が挙げられる。これらアルキル基、アルケニル基、アリール基およびアシル基としては、前記 $R^1$ における置換基としてそれぞれ例示したものが挙げられる。「 $C_7-13$ アラルキル基」としては、前記 $R^{15}$ で示される炭化水素基として例示したものが挙げられる。

前記したアルキル基、アルケニル基、アリール基、アシル基およびアラルキル基が有していてもよい置換基としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、 $C_1-3$ アルコキシ基等が挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし2個である。

置換されたヒドロキシ基としては、例えばそれぞれ置換されていてもよいアルコキシ基、アルケニルオキシ基、アリールオキシ基、アシルオキシ基、アラルキルオキシ基等が挙げられる。

#### 【0022】

アルコキシ基の好適な例としては、 $C_1-10$ アルコキシ基、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、ノニルオキシ、シクロブトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシなどが挙げられる。

アルケニルオキシ基の好適な例としては、 $C_2-10$ アルケニルオキシ基、例えばアリル (allyl) オキシ、クロチルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ、2-シクロペンテニルメトキシ、2-シクロヘキセニルメトキシなどが挙げられる。

アリールオキシ基の好適な例としては、 $C_6-14$ アリールオキシ基、例えばフェノキシ、ナフチルオキシ等が挙げられる。

アシルオキシ基の好適な例としては、 $C_2-13$ アシルオキシ基、さらに好ましくは $C_1-6$ アルキル-カルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、ピバロイルオキシ）、 $C_1-6$ アルキルスルホニルオキシ基（例、メチルスルホニルオキシ）等が挙げられる。

アラルキルオキシ基の好適な例としては、 $C_7-10$ アラルキルオキシ基、例えば

フェニル-C<sub>1-4</sub>アルキルオキシ (例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ) 等が挙げられる。

#### 【0023】

上記したアルコキシ基、アルケニルオキシ基、アリールオキシ基、アシルオキシ基およびアラルキルオキシ基は、置換可能な位置に1ないし2個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えばハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ等が挙げられる。

#### 【0024】

置換されていてもよいチオール基としては、例えばC<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-14</sub>アリール基、C<sub>2-13</sub>アシル基、C<sub>7-13</sub>アラルキル基、ヘテロアリール基などで置換されていてもよいチオール基が挙げられる。これらアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アシル基としては、前記R<sup>1</sup>における置換基としてそれぞれ例示したものが挙げられる。アラルキル基としては、前記R<sup>15</sup>で示される炭化水素基として例示したものが挙げられる。ヘテロアリール基の好適な例としては、ピリジル (例、2-または3-ピリジル)、イミダゾリル (例、2-イミダゾリル)、トリアゾリル (例、1,2,4-トリアゾール-5-イル) などが挙げられる。

置換されたチオール基としては、例えばアルキルチオ基、シクロアルキルチオ基、アリールチオ基、アシルチオ基、アラルキルチオ基、ヘテロアリールチオ基などが挙げられる。

アルキルチオ基の好適な例としては、C<sub>1-10</sub>アルキルチオ基、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、ノニルチオ等が挙げられる。

シクロアルキルチオ基の好適な例としては、C<sub>3-10</sub>シクロアルキルチオ基、例えばシクロブチルチオ、シクロペンチルチオ、シクロヘキシルチオ等が挙げられる。

アリールチオ基の好適な例としては、 $C_6-14$ アリールチオ基、例えばフェニルチオ、ナフチルチオ等が挙げられる。

アシルチオ基の好適な例としては、 $C_2-13$ アシルチオ基、さらに好ましくは $C_1-6$ アルキル-カルボニルチオ基（例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオ、ピバロイルチオ）、 $C_1-6$ アルキルスルホニルチオ基（例、メチルスルホニルチオ）等が挙げられる。

アラルキルチオ基の好適な例としては、 $C_7-10$ アラルキルチオ基、例えばフェニル- $C_1-4$ アルキルチオ（例、ベンジルチオ、フェネチルチオ）等が挙げられる。

ヘテロアリールチオ基の好適な例としては、ピリジルチオ（例、2-または3-ピリジルチオ）、イミダゾリルチオ（例、2-イミダゾリルチオ）、トリアゾリルチオ（例、1,2,4-トリアゾール-5-イルチオ）等が挙げられる。

#### 【0025】

$R^1$ における置換基は、好ましくは、

1) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい $C_1-6$ アルコキシ基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、ニトロ基、ヒドロキシ基、およびアミノ基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキル基；

2) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい $C_1-6$ アルキル基、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい $C_1-6$ アルコキシ基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、ニトロ基、ヒドロキシ基、およびアミノ基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい $C_3-7$ シクロアルキル基；

3) ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、カルボキシ基、カルバモイル基および $C_1-6$ アルコキシ-カルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_1-6$ アルキル基；

ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、カルボキシ基、カルバモイル基および $C_1-6$ アルコキシ-カルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基

で置換されていてもよい $C_1-6$ アルコキシ基；

ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）；ヒドロキシ基； $C_1-6$ アルキルスルホニルオキシ基；アミノ基；カルボキシ基；カルバモイル基；および $C_1-6$ アルコキシカルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい $C_6-14$ アリール基（好ましくは、フェニル、ナフチルなど）；

4) ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、カルボキシ基、カルバモイル基および $C_1-6$ アルコキシカルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_1-6$ アルキル基；

ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、カルボキシ基、カルバモイル基および $C_1-6$ アルコキシカルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_1-6$ アルコキシ基；

ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）；ヒドロキシ基； $C_1-6$ アルキルスルホニルオキシ基；アミノ基；カルボキシ基；カルバモイル基；および $C_1-6$ アルコキシカルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい複素環基（好ましくはフリル、チエニル、ピリジル、ピラジニルなどの芳香族複素環基；ピペリジノ、モルホリノなどの非芳香族複素環基）；などである。 $R^1$ における置換基の数は、好ましくは1ないし3個、さらに好ましくは1または2個である。

#### 【0026】

$R^1$ は、好ましくは、

1) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい $C_1-6$ アルコキシ基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、ニトロ基、ヒドロキシ基、およびアミノ基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキル基；

2) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい $C_1-6$ アルキル基、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい $C_1-6$ アルコキシ基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、ニトロ基、ヒドロキシ基、およびアミノ基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい $C_3-7$ シクロアルキ

ル基；

3) ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、カルボキシル基、カルバモイル基および  $C_1-6$  アルコキシカルボニル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_1-6$  アルキル基；

ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、カルボキシル基、カルバモイル基および  $C_1-6$  アルコキシカルボニル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_1-6$  アルコキシ基；

ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)；ヒドロキシ基； $C_1-6$  アルキルスルホニルオキシ基；アミノ基；カルボキシル基；カルバモイル基；および  $C_1-6$  アルコキシカルボニル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい  $C_6-14$  アリール基 (好ましくは、フェニル、ナフチルなど)；

4) ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、カルボキシル基、カルバモイル基および  $C_1-6$  アルコキシカルボニル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_1-6$  アルキル基；

ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、カルボキシル基、カルバモイル基および  $C_1-6$  アルコキシカルボニル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_1-6$  アルコキシ基；

ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)；ヒドロキシ基； $C_1-6$  アルキルスルホニルオキシ基；アミノ基；カルボキシル基；カルバモイル基；および  $C_1-6$  アルコキシカルボニル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい複素環基 (好ましくはフリル、チエニル、ピリジル、ピラジニルなどの芳香族複素環基；ピペリジノ、モルホリノなどの非芳香族複素環基)；

などから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよいオキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリルまたはトリアゾリルである。

#### 【0027】

式 (I) 中、X、Y および V は、同一または異なって、結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CR^3(OR^4)-$ 、 $-NR^5-$ 、 $-CONR^6-$ 、 $-NR^6CO-$ 、 $-CSNR^6-$ 、 $-NR^6CS-$  または  $-CONR^6NR^7-$  ( $R^3$  は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 $R^4$  は水素原子または水酸基の保護基を

、R<sup>5</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は同一または異なって水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)を示す。

R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、前記R<sup>15</sup>として例示したものが挙げられる。なかでもC<sub>1-4</sub>アルキル基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどが好ましい。該炭化水素基は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ)、ヒドロキシ基、ニトロ基、アミノ基、C<sub>1-4</sub>アシル基(例、ホルミル;アセチル、プロピオニルなどのC<sub>1-3</sub>アルキル-カルボニル基)などが挙げられる。

R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、好ましくは水素原子またはC<sub>1-4</sub>アルキル基である。

#### 【0028】

R<sup>4</sup>で示される水酸基の保護基としては、例えば、C<sub>1-6</sub>アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル)、フェニル基、トリチル基、C<sub>7-10</sub>アラルキル基(例、ベンジル)、ホルミル基、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基(例、アセチル、プロピオニル)、ベンゾイル基、C<sub>7-10</sub>アラルキル-カルボニル基(例、ベンジルカルボニル)、2-テトラヒドロピラニル基、2-テトラヒドロフラニル基、シリル基(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル)、C<sub>2-6</sub>アルケニル基(例、1-アリル)などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、C<sub>1-6</sub>アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル)、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ)またはニトロ基などで置換されていてもよい。

R<sup>5</sup>で示されるアミノ基の保護基としては、例えばホルミル基、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基(例、アセチル、プロピオニル)、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル基

(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル)、ベンゾイル基、C<sub>7-10</sub>アラルキル-カルボニル基(例、ベンジルカルボニル)、C<sub>7-14</sub>アラルキルオキシ-カルボニル基(例、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル)、トリチル基、フタロイル基、N,N-ジメチルアミノメチレン基、シリル基(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリル)、C<sub>2-6</sub>アルケニル基(例、1-アリル)などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ)またはニトロ基などで置換されていてもよい。

#### 【0029】

Xは、好ましくは結合手または-NR<sup>5</sup>- (R<sup>5</sup>は前記と同意義を示す)、さらに好ましくは結合手である。

Yは、好ましくは酸素原子または-NR<sup>5</sup>- (R<sup>5</sup>は前記と同意義を示す)、さらに好ましくは酸素原子である。

Vは、好ましくは結合手、酸素原子、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-CR<sup>3</sup>(OR<sup>4</sup>)-、-NR<sup>5</sup>-、-CSNR<sup>6</sup>-または-CONR<sup>6</sup>NR<sup>7</sup>- (R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は前記と同意義を示す)である。ここで、R<sup>3</sup>は好ましくは水素原子、R<sup>4</sup>は好ましくは水素原子または水酸基の保護基、R<sup>5</sup>は好ましくは水素原子、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は好ましくは水素原子である。Vは、さらに好ましくは結合手または酸素原子である。

#### 【0030】

式(I)中、Qで示される「炭素数1ないし20の2価の炭化水素基」としては、例えば「2価の非環式炭化水素基」、「2価の環式炭化水素基」、または1種以上の「2価の非環式炭化水素基」と1種以上の「2価の環式炭化水素基」とを組合わせることによって得られる2価基が挙げられる。

ここで、「2価の非環式炭化水素基」としては、例えばC<sub>1-20</sub>アルキレン、C<sub>2-20</sub>アルケニレン、C<sub>2-20</sub>アルキニレンなどが挙げられる。

「2価の環式炭化水素基」としては、C<sub>5-20</sub>シクロアルカン、C<sub>5-20</sub>シクロアルケンまたはC<sub>6-18</sub>芳香族炭化水素(例、ベンゼン、ナフタレン、インデン、ア



ントラセン) から任意の 2 個の水素原子を除いて得られる 2 価基などが挙げられる。具体例としては、1,2-シクロペンチレン、1,3-シクロペンチレン、1,2-シクロヘキシレン、1,3-シクロヘキシレン、1,4-シクロヘキシレン、1,2-シクロヘプチレン、1,3-シクロヘプチレン、1,4-シクロヘプチレン、3-シクロヘキセン-1,4-イレン、3-シクロヘキセン-1,2-イレン、2,5-シクロヘキサジエン-1,4-イレン、1,2-フェニレン、1,3-フェニレン、1,4-フェニレン、1,4-ナフチレン、1,6-ナフチレン、2,6-ナフチレン、2,7-ナフチレン、1,5-インデニレン、2,5-インデニレンなどが挙げられる。

### 【0031】

Qは、好ましくは炭素数 1 ないし 6 の 2 価の炭化水素基であり、なかでも

(1)  $C_1-6$ アルキレン(例、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH(CH_3))_2-$ 、 $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH_2)_3C(CH_3)_2-$ )；

(2)  $C_2-6$ アルケニレン(例、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH(CH=CH_2)-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ )；

(3)  $C_2-6$ アルキニレン(例、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-$ )などが好ましい。

Qは、さらに好ましくは $C_1-6$ アルキレンまたは $C_2-6$ アルケニレンであり、なかでも、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-CH=CH-$ などが好ましい。Qは、特に好ましくは $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ などである。

### 【0032】

式(I)中、環Aで示される「1 ないし 3 個の置換基をさらに有していてもよい芳香環」における「芳香環」としては、例えば、ベンゼン環、縮合芳香族炭化水素環、5 または 6 員芳香族複素環、縮合芳香族複素環などが挙げられる。

ここで、「縮合芳香族炭化水素環」としては、例えば $C_9-14$ 縮合芳香族炭化水素環などが挙げられる。具体的には、ナフタレン、インデン、フルオレン、アントラセンなどが挙げられる。

「5 または 6 員芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、

硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含む5または6員芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、チオフエン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、フラザンなどが挙げられる。

「縮合芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む9ないし14員（好ましくは9または10員）の縮合芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフエン、イソキノリン、キノリン、インドール、キノキサリン、フェナントリジン、フェノチアジン、フェノキサジン、フタラジン、ナフチリジン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、フタルイミドなどが挙げられる。

「芳香環」は、好ましくはベンゼン環、5または6員芳香族複素環（好ましくはピリジン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、オキサジアゾールなど）、9または10員縮合芳香族複素環（好ましくはベンゾフランなど）などである。

### 【0033】

環Aで示される「1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい芳香環」における「置換基」としては、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基、置換されていてもよい芳香族炭化水素基、置換されていてもよいヒドロキシ基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアシル基などが挙げられる。これら置換基は、いずれもR<sup>1</sup>における置換基として例示したものが用いられる。環Aにおける置換基は、好ましくはC<sub>1</sub>-6アルキル基（好ましくはメチル、エチル）、C<sub>6</sub>-14アリール基（好ましくはフェニル）、ヒドロキシ基、C<sub>1</sub>-6アルコキシ基（好ましくはメトキシ、エトキシ）、C<sub>1</sub>-6アルコキシ-C<sub>1</sub>-6アルコキシ基（好ましくはメトキシメトキシ）、C<sub>7</sub>-10アラルキルオキシ基（好ましくはベンジルオキシ）、ハロ

ゲン原子、カルボキシル基、 $C_1-6$ アルコキシカルボニル基（好ましくはメトキシカルボニル）である。

環Aは、好ましくは $C_1-6$ アルキル基（好ましくはメチル、エチル）、 $C_6-14$ アリール基（好ましくはフェニル）、ヒドロキシ基、 $C_1-6$ アルコキシ基（好ましくはメトキシ、エトキシ）、 $C_1-6$ アルコキシ- $C_1-6$ アルコキシ基（好ましくはメトキシメトキシ）、 $C_7-10$ アラルキルオキシ基（好ましくはベンジルオキシ）、ハロゲン原子、カルボキシル基および $C_1-6$ アルコキシカルボニル基（好ましくはメトキシカルボニル）から選ばれる1ないし2個の置換基をそれぞれ有していてもよいベンゼン環または5または6員芳香族複素環（好ましくはピリジン）である。

#### 【0034】

式(I)中、Zは $-(CH_2)_n-Z^1-$ または $-Z^1-(CH_2)_n-$ （nは0ないし8の整数を、 $Z^1$ は結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-CONR^8-$ 、 $-NR^8CO-$ 、 $-CSNR^8-$ または $-NR^8CS-$ （ $R^8$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す）を示す）を示す。

ここで、 $R^8$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記 $R^3$ として例示したものが挙げられ、好ましくは $C_1-4$ アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル）である。

$R^8$ は、好ましくは水素原子または $C_1-4$ アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル）である。

nは、好ましくは0ないし3の整数、さらに好ましくは1ないし3の整数である。

$Z^1$ は、好ましくは結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-NR^8-$ 、 $-CONR^8-$ または $-NR^8CO-$ （ $R^8$ は前記と同意義）である。ここで、 $R^8$ は好ましくは水素原子または $C_1-4$ アルキル基である。 $Z^1$ は、さらに好ましくは酸素原子である。

Zは、好ましくは $-(CH_2)_n-Z^1-$ である。ここで、nは好ましくは1、 $Z^1$ は好ましくは酸素原子である。

#### 【0035】

式(I)中、環Bで示される「含窒素複素環」としては、例えば環構成原子と

して、炭素原子以外に少なくとも 1 個の窒素原子を含み、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 3 個さらに含有していてもよい 5 ないし 7 員複素環などが挙げられる。

「含窒素複素環」の好適な例としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、1,3-オキサゾリジン、1,3-チアゾリジン、イソキサゾリジン、イソチアゾリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジンなどの含窒素非芳香族複素環；ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、オキサゾール、チアゾール、イソキサゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジンなどの含窒素芳香族複素環が挙げられる。

環Bで示される「含窒素複素環」は、好ましくは含窒素 5 員芳香族複素環であり、さらに好ましくはピラゾール環、オキサゾール環またはチアゾール環などである。

#### 【0036】

環Bは、置換可能な位置に 1 ないし 3 個、好ましくは 1 ないし 2 個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば「ハロゲン原子」、「ニトロ基」、「置換されていてもよい複素環基」、「置換されていてもよいアシル基」、「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」、「置換されていてもよいチオール基」、「置換されていてもよい炭化水素基」などが挙げられる。これら「ハロゲン原子」、「置換されていてもよい複素環基」、「置換されていてもよいアシル基」、「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」および「置換されていてもよいチオール基」としては、それぞれR<sup>1</sup>における置換基として例示したものが挙げられる。また、「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、前記R<sup>15</sup>として例示したものが挙げられる。該「炭化水素基」は、置換可能な位置に 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、ヒドロキシ基、芳香族複素環基（例、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリル）などが挙げられる。

環Bにおける「置換基」は、好ましくは炭化水素基、さらに好ましくはC<sub>1</sub>-10

アルキル基（好ましくはメチル、エチル）、 $C_7-13$ アラルキル基（好ましくはベンジル）、 $C_6-14$ アリール基（好ましくはフェニル）などである。

環Bは、好ましくは $C_1-10$ アルキル基（好ましくはメチル、エチル）、 $C_7-13$ アラルキル基（好ましくはベンジル）および $C_6-14$ アリール基（好ましくはフェニル）から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよい5員芳香族複素環（好ましくはピラゾール環、オキサゾール環またはチアゾール環）である。

#### 【0037】

式（I）中、Wで示される「炭素数1ないし20の2価の炭化水素基」としては、前記Qとして例示したものが挙げられる。Wは好ましくは結合手、 $C_1-6$ アルキレンまたは $C_2-6$ アルケニレンであり、なかでも、結合手、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH=CH-$ などが好ましい。

#### 【0038】

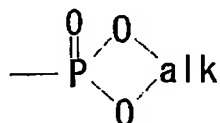
式（I）中、 $R^2$ は水素原子、シアノ基、 $-PO(OR^9)(OR^{10})$ （ $R^9$ および $R^{10}$ は同一または異なって水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、また $R^9$ および $R^{10}$ は結合して置換されていてもよい環を形成していてもよい）、 $-COR^{11}$  [ $R^{11}$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、 $-OR^{12}$ （ $R^{12}$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す）または $-NR^{13}R^{14}$ （ $R^{13}$ および $R^{14}$ は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアシル基または置換されていてもよいヒドロキシ基を示し、また $R^{13}$ および $R^{14}$ は結合して置換されていてもよい環を形成していてもよい）を示す]、置換されていてもよい炭化水素基、または置換されていてもよい複素環基を示す。

$R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ および $R^{14}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記 $R^3$ として例示したものが挙げられる。

$R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ および $R^{14}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」は、好ましくは $C_1-4$ アルキル基などである。ここで、 $C_1-4$ アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどが挙げられ、なかでもメチル、エチルが好ましい。

R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>が結合して、隣接する酸素原子およびリン原子とともに形成する「置換されていてもよい環」としては、例えば式：

【化25】



[式中、alkは置換されていてもよいC<sub>1</sub>–10アルキレン基を示す]

alkで示される「置換されていてもよいC<sub>1</sub>–10アルキレン基」における「C<sub>1</sub>–10アルキレン基」としては、例えば–CH<sub>2</sub>–、–(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>–、–(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>–、–(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>–、–(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>–、–(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>–、–CH(CH<sub>3</sub>)–、–C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>–、–(CH(CH<sub>3</sub>))<sub>2</sub>–、–(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>–、–(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>–、–CH(CH<sub>3</sub>)–CH<sub>2</sub>–、–CH<sub>2</sub>–CH(CH<sub>3</sub>)–CH<sub>2</sub>–、–CH<sub>2</sub>–C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–、–CH<sub>2</sub>–CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)–CH<sub>2</sub>–、–CH(CH<sub>3</sub>)–CH<sub>2</sub>–CH(CH<sub>3</sub>)–などが挙げられる。

該「C<sub>1</sub>–10アルキレン基」は、置換可能な位置に1ないし3個、好ましくは1ないし2個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えばヒドロキシ基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）などが挙げられる。

R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は、好ましくは、同一または異なって、水素原子またはC<sub>1</sub>–4アルキル基である。

R<sup>11</sup>で示される「置換されていてもよい複素環基」としては、R<sup>1</sup>における置換基として例示したものが挙げられる。

R<sup>11</sup>は、好ましくは水素原子またはC<sub>1</sub>–4アルキル基である。

R<sup>12</sup>は、好ましくは水素原子またはC<sub>1</sub>–6アルキル–カルボニルオキシ基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>–4アルキル基である。

R<sup>13</sup>およびR<sup>14</sup>は、好ましくは、同一または異なって、水素原子、C<sub>1</sub>–4アルキル基またはC<sub>1</sub>–6アルコキシ基である。また、R<sup>13</sup>およびR<sup>14</sup>が結合して5ないし7員の含窒素複素環（好ましくはモルホリン）を形成する場合も好ましい。

【0039】

R<sup>13</sup>およびR<sup>14</sup>で示される「置換されていてもよい複素環基」、「置換されてい

てもよいアシル基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、それぞれ $R^1$ における置換基として例示したものが挙げられる。

$R^{13}$ と $R^{14}$ とが結合して隣接する窒素原子と共に形成する環としては、例えば5ないし7員の含窒素複素環が挙げられる。該5ないし7員の含窒素複素環の好適な例としては、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジンなどが挙げられる。

該「 $R^{13}$ と $R^{14}$ とが結合して隣接する窒素原子とともに形成する環」は、置換可能な位置に1ないし3の置換基を有していてもよい環（置換されていてもよい環）であってもよい。このような置換基としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、アミノ基などが挙げられる。

#### 【0040】

$R^2$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、 $R^1$ における置換基として例示した「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」などが挙げられる。該「置換されていてもよい炭化水素基」は、好ましくはシアノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基などから選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{2-6}$ アルケニル基などである。また、該「置換されていてもよい炭化水素基」としては、 $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよい2価の5員非芳香族複素環基（例、ジオキソチアゾリジニリデン、ジオキソオキサゾリジニリデン）で置換された $C_{1-6}$ アルキル基なども好ましい。さらに、「置換されていてもよい炭化水素基」としては、式： $-PO(OR^9a)(OR^{10a})$ （ $R^9a$ および $R^{10a}$ は同一または異なって水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、また $R^9a$ および $R^{10a}$ は結合して置換されていてもよい環を形成していてもよい）で示される置換基でそれぞれ置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{2-6}$ アルケニル基なども好ましい。ここで、 $R^9a$ および $R^{10a}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」、および $R^9a$ と $R^{10a}$ とが結合して形成する「置換されていてもよい環」としては、前記 $R^9$ および $R^{10}$ の

場合と同様のものが挙げられる。 $R^9a$ および $R^{10a}$ は、好ましくは水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基である。

#### 【0041】

$R^2$ で示される「置換されていてもよい複素環基」としては、 $R^1$ における置換基として例示したものが挙げられる。なかでも、 $C_{1-6}$ アルキル基、カルボキシ基および $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基から選ばれる1ないし2個の置換基で置換されていてもよい5ないし7員の単環式複素環基（好ましくはオキサゾリル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル、チアゾリル、チアゾリニル、チアゾリジニル、ジオキソチアゾリジニル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、ピリジル）などが好ましい。

#### 【0042】

$R^2$ は、好ましくは $-PO(OR^9)(OR^{10})$  ( $R^9$ および $R^{10}$ は前記と同意義) または置換されていてもよい複素環基である。

#### 【0043】

式(I)において、 $W$ 、 $V$ および $R^2$ の好適な組合せとしては、以下の組合せが挙げられる。

(a)  $W$ が結合手；  $V$ が結合手；  $R^2$ がシアノ基、 $-COR^{11}$  ( $R^{11}$ は前記と同意義) または置換されていてもよい炭化水素基。

(b)  $W$ が $C_{2-6}$ アルケニレン；  $V$ が結合手；  $R^2$ がシアノ基または $-COR^{11}$  ( $R^{11}$ は前記と同意義)。

(c)  $W$ が $C_{1-6}$ アルキレンまたは $C_{2-6}$ アルケニレン；  $V$ が酸素原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CR^3(OR^4)-$ 、 $-NR^5-$ 、 $-CSNR^6-$ または $-CONR^6NR^7-$  ( $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ は前記と同意義)；  $R^2$ が水素原子。

(d)  $W$ が $C_{1-6}$ アルキレンまたは $C_{2-6}$ アルケニレン；  $V$ が結合手；  $R^2$ が $-PO(OR^9)(OR^{10})$  ( $R^9$ および $R^{10}$ は前記と同意義) または置換されていてもよい複素環基。

#### 【0044】

式(I)において、

1)  $-W-V-R^2$ は「 $-Wa-(C=O)-Ra$ 」 [ $Wa$ は炭素数1ないし20の2価の飽和

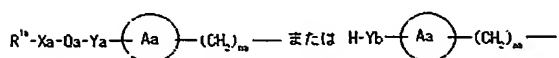


炭化水素基を、 $R^a$ は $-OR^b$  ( $R^b$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または $-NRCR^d$  ( $R^c$ および $R^d$ は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、またはアシル基を示し、また $R^c$ および $R^d$ は結合して隣接する窒素原子と共に置換されていてもよい環を形成していてもよい) ]」でなく、

2) 環Aおよび環Bは式:  $-Wa-(C=O)-R^a$  ( $Wa$ および $R^a$ は前記と同意義を示す) で表される置換基を有さず、

3) 環Bは環構成N原子上に式:

【化 2 6】



[式中、 $R^{1a}$ は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を;

$Xa$ および $Ya$ は同一または異なって結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CR^{3a}(OR^{4a})-$ 、 $-NR^{5a}-$ 、 $-CONR^{6a}-$ または $-NR^{6a}CO-$  ( $R^{3a}$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 $R^{4a}$ は水素原子または水酸基の保護基を、 $R^{5a}$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を、 $R^{6a}$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) を;

$Qa$ は炭素数1ないし20の2価の炭化水素基を;

環Aaは1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい芳香環を;

$na$ は1ないし8の整数を;

$Yb$ は酸素原子、硫黄原子または $-NR^{6a}-$  ( $R^{6a}$ は前記と同意義を示す) を示す] で表される置換基を有さず、

4)  $-X-Q-Y-$ は $-(CH_2)_{na}-$  ( $na$ は1ないし8の整数を示す) でなく、

5) 環Bで示される含窒素複素環がピリジン環であるとき、環Bはさらなる置換基を有さず、 $W$ が炭素数1ないし20の2価の炭化水素基、 $V$ が結合手、かつ $R^2$ が $-PO(OR^9)(OR^{10})$ または置換されていてもよい複素環基であり、

6)  $R^1$ が式:  $-Wa-(C=O)-R^a$  ( $Wa$ および $R^a$ は前記と同意義を示す) で表され

る置換基を有するとき、Wが炭素数1ないし20の2価の炭化水素基、Vが結合手、かつR<sup>2</sup>が-PO(OR<sup>9</sup>)(OR<sup>10</sup>)または置換されていてもよい複素環基である。

### 【0045】

式(I)で表される化合物(以下、化合物(I)と略記することがある)の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

#### [化合物A]

R<sup>1</sup>が、

1) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、ヒドロキシ基、およびアミノ基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル基；

2) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル基、1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、ヒドロキシ基、およびアミノ基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいC<sub>3</sub>-7シクロアルキル基；

3) ハロゲン原子、カルボキシ基、カルバモイル基およびC<sub>1</sub>-6アルコキシカルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル基；

ハロゲン原子、カルボキシ基、カルバモイル基およびC<sub>1</sub>-6アルコキシカルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルコキシ基；

ハロゲン原子；ヒドロキシ基；C<sub>1</sub>-6アルキルスルホニルオキシ基；アミノ基；カルボキシ基；カルバモイル基；およびC<sub>1</sub>-6アルコキシカルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>-14アリアル基；

4) ハロゲン原子、カルボキシ基、カルバモイル基およびC<sub>1</sub>-6アルコキシカルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル基；

ハロゲン原子、カルボキシ基、カルバモイル基およびC<sub>1</sub>-6アルコキシカルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルコキシ基；

ハロゲン原子；ヒドロキシ基； $C_1-6$ アルキルスルホニルオキシ基；アミノ基；カルボキシル基；カルバモイル基；および $C_1-6$ アルコキシカルボニル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい複素環基（好ましくはフリル、チエニル、ピリジル、ピラジニルなどの芳香族複素環基；ピペリジノ、モルホリノなどの非芳香族複素環基）；

などから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよいオキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリルまたはトリアゾリル；

Xが結合手；

Qが $C_1-6$ アルキレンまたは $C_2-6$ アルケニレン；

Yが酸素原子；

環Aが $C_1-6$ アルキル基、 $C_6-14$ アリール基、ヒドロキシ基、 $C_1-6$ アルコキシ基、 $C_1-6$ アルコキシ- $C_1-6$ アルコキシ基、 $C_7-10$ アラルキルオキシ基、ハロゲン原子、カルボキシル基および $C_1-6$ アルコキシカルボニル基から選ばれる 1 ないし 2 個の置換基をそれぞれ有していてもよいベンゼン環または 5 または 6 員芳香族複素環（好ましくはピリジン）；

Zが $-(CH_2)_n-Z^1-$ または $-Z^1-(CH_2)_n-$ であり、かつnが1ないし3の整数、 $Z^1$ が酸素原子；

環Bが $C_1-10$ アルキル基、 $C_7-13$ アラルキル基および $C_6-14$ アリール基から選ばれる 1 ないし 2 個の置換基を有していてもよい 5 員芳香族複素環（好ましくはピラゾール環、オキサゾール環またはチアゾール環）；

Wが結合手；

Vが結合手；かつ

$R^2$ がシアノ基； $-COR^{11}$  ( $R^{11}$ は水素原子または $C_1-4$ アルキル基を示す)；またはシアノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、 $C_1-6$ アルコキシ基、 $-PO(OR^{9a})(OR^{10a})$  ( $R^{9a}$ および $R^{10a}$ は同一または異なって水素原子または $C_1-6$ アルキル基を示す) などから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい $C_1-6$ アルキル基または $C_2-6$ アルケニル基；である化合物。

【0046】

[化合物B]

R<sup>1</sup>が、

1) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>—6アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、ヒドロキシ基、およびアミノ基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>—6アルキル基；

2) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>—6アルキル基、1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>—6アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、ヒドロキシ基、およびアミノ基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいC<sub>3</sub>—7シクロアルキル基；

3) ハロゲン原子、カルボキシ基、カルバモイル基およびC<sub>1</sub>—6アルコキシ—カルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>—6アルキル基；

ハロゲン原子、カルボキシ基、カルバモイル基およびC<sub>1</sub>—6アルコキシ—カルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>—6アルコキシ基；

ハロゲン原子；ヒドロキシ基；C<sub>1</sub>—6アルキルスルホニルオキシ基；アミノ基；カルボキシ基；カルバモイル基；およびC<sub>1</sub>—6アルコキシ—カルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>—14アリール基；

4) ハロゲン原子、カルボキシ基、カルバモイル基およびC<sub>1</sub>—6アルコキシ—カルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>—6アルキル基；

ハロゲン原子、カルボキシ基、カルバモイル基およびC<sub>1</sub>—6アルコキシ—カルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>—6アルコキシ基；

ハロゲン原子；ヒドロキシ基；C<sub>1</sub>—6アルキルスルホニルオキシ基；アミノ基；カルボキシ基；カルバモイル基；およびC<sub>1</sub>—6アルコキシ—カルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい複素環基（好ましくはフリル、チエニル、ピリジル、ピラジニルなどの芳香族複素環基；ピペリジノ、モルホリノなどの非芳香族複素環基）；

などから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよいオキサゾリ

ル、チアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリルまたはトリアゾリル；

Xが結合手；

QがC<sub>1</sub>-6アルキレンまたはC<sub>2</sub>-6アルケニレン；

Yが酸素原子；

環AがC<sub>1</sub>-6アルキル基、C<sub>6</sub>-14アリール基、ヒドロキシ基、C<sub>1</sub>-6アルコキシ基、C<sub>1</sub>-6アルコキシ-C<sub>1</sub>-6アルコキシ基、C<sub>7</sub>-10アラルキルオキシ基、ハロゲン原子、カルボキシル基およびC<sub>1</sub>-6アルコキシ-カルボニル基から選ばれる1ないし2個の置換基をそれぞれ有していてもよいベンゼン環または5または6員芳香族複素環（好ましくはピリジン）；

Zが-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Z<sup>1</sup>-または-Z<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-であり、かつnが1ないし3の整数、Z<sup>1</sup>が酸素原子；

環BがC<sub>1</sub>-10アルキル基、C<sub>7</sub>-13アラルキル基およびC<sub>6</sub>-14アリール基から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよい5員芳香族複素環（好ましくはピラゾール環、オキサゾール環またはチアゾール環）；

WがC<sub>2</sub>-6アルケニレン；

Vが結合手；かつ

R<sup>2</sup>がシアノ基または-COR<sup>11</sup>（R<sup>11</sup>は水素原子またはC<sub>1</sub>-4アルキル基を示す）；である化合物。

【0047】

[化合物C]

R<sup>1</sup>が、

- 1) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、ヒドロキシ基、およびアミノ基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル基；
- 2) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル基、1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、ヒドロキシ基、およびアミノ基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいC<sub>3</sub>-7シクロアルキル基；
- 3) ハロゲン原子、カルボキシル基、カルバモイル基およびC<sub>1</sub>-6アルコキシ-

カルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_1-6$ アルキル基；

ハロゲン原子、カルボキシ基、カルバモイル基および $C_1-6$ アルコキシカルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_1-6$ アルコキシ基；

ハロゲン原子；ヒドロキシ基； $C_1-6$ アルキルスルホニルオキシ基；アミノ基；カルボキシ基；カルバモイル基；および $C_1-6$ アルコキシカルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい $C_6-14$ アリール基；

4) ハロゲン原子、カルボキシ基、カルバモイル基および $C_1-6$ アルコキシカルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_1-6$ アルキル基；

ハロゲン原子、カルボキシ基、カルバモイル基および $C_1-6$ アルコキシカルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_1-6$ アルコキシ基；

ハロゲン原子；ヒドロキシ基； $C_1-6$ アルキルスルホニルオキシ基；アミノ基；カルボキシ基；カルバモイル基；および $C_1-6$ アルコキシカルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい複素環基（好ましくはフリル、チエニル、ピリジル、ピラジニルなどの芳香族複素環基；ピペリジノ、モルホリノなどの非芳香族複素環基）；

などから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよいオキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリルまたはトリアゾリル；

Xが結合手；

Qが $C_1-6$ アルキレンまたは $C_2-6$ アルケニレン；

Yが酸素原子；

環Aが $C_1-6$ アルキル基、 $C_6-14$ アリール基、ヒドロキシ基、 $C_1-6$ アルコキシ基、 $C_1-6$ アルコキシ- $C_1-6$ アルコキシ基、 $C_7-10$ アラルキルオキシ基、ハロゲン原子、カルボキシ基および $C_1-6$ アルコキシカルボニル基から選ばれる1ないし2個の置換基をそれぞれ有していてもよいベンゼン環または5または6員芳香族複素環（好ましくはピリジン）；

Zが $-(CH_2)_n-Z^1-$ または $-Z^1-(CH_2)_n-$ であり、かつnが1ないし3の整数、 $Z^1$ が酸素原子；

環Bが $C_1-10$ アルキル基、 $C_7-13$ アラルキル基および $C_6-14$ アリール基から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよい5員芳香族複素環（好ましくはピラゾール環、オキサゾール環またはチアゾール環）；

Wが $C_1-6$ アルキレンまたは $C_2-6$ アルケニレン；

Vが酸素原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CR^3(OR^4)-$ 、 $-NR^5-$ 、 $-CSNR^6-$ または $-CONR^6NR^7-$ （ $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ は水素原子、 $R^4$ は水素原子または水酸基の保護基を示す）；かつ

$R^2$ が水素原子である化合物。

【0048】

[化合物D]

$R^1$ が、

1) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1-6$ アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、ヒドロキシ基、およびアミノ基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキル基；

2) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1-6$ アルキル基、1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1-6$ アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、ヒドロキシ基、およびアミノ基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい $C_3-7$ シクロアルキル基；

3) ハロゲン原子、カルボキシ基、カルバモイル基および $C_1-6$ アルコキシカルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_1-6$ アルキル基；

ハロゲン原子、カルボキシ基、カルバモイル基および $C_1-6$ アルコキシカルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_1-6$ アルコキシ基；

ハロゲン原子；ヒドロキシ基； $C_1-6$ アルキルスルホニルオキシ基；アミノ基；カルボキシ基；カルバモイル基；および $C_1-6$ アルコキシカルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい $C_6-14$ アリール基；

4) ハロゲン原子、カルボキシル基、カルバモイル基および $C_1-6$ アルコキシカルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_1-6$ アルキル基;

ハロゲン原子、カルボキシル基、カルバモイル基および $C_1-6$ アルコキシカルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_1-6$ アルコキシ基;

ハロゲン原子; ヒドロキシ基;  $C_1-6$ アルキルスルホニルオキシ基; アミノ基; カルボキシル基; カルバモイル基; および $C_1-6$ アルコキシカルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい複素環基(好ましくはフリル、チエニル、ピリジル、ピラジニルなどの芳香族複素環基; ピペリジノ、モルホリノなどの非芳香族複素環基);

などから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよいオキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリルまたはトリアゾリル;

Xが結合手;

Qが $C_1-6$ アルキレンまたは $C_2-6$ アルケニレン;

Yが酸素原子;

環Aが $C_1-6$ アルキル基、 $C_6-14$ アリール基、ヒドロキシ基、 $C_1-6$ アルコキシ基、 $C_1-6$ アルコキシ- $C_1-6$ アルコキシ基、 $C_7-10$ アラルキルオキシ基、ハロゲン原子、カルボキシル基および $C_1-6$ アルコキシカルボニル基から選ばれる1ないし2個の置換基をそれぞれ有していてもよいベンゼン環または5または6員芳香族複素環(好ましくはピリジン);

Zが $-(CH_2)_n-Z^1-$ または $-Z^1-(CH_2)_n-$ であり、かつnが1ないし3の整数、 $Z^1$ が酸素原子;

環Bが $C_1-10$ アルキル基、 $C_7-13$ アラルキル基および $C_6-14$ アリール基から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよい5員芳香族複素環(好ましくはピラゾール環、オキサゾール環またはチアゾール環);

Wが $C_1-6$ アルキレンまたは $C_2-6$ アルケニレン;

Vが結合手; かつ

$R^2$ が $-PO(OR^9)(OR^{10})$  ( $R^9$ および $R^{10}$ は水素原子または $C_1-4$ アルキル基を示



す) ; またはC<sub>1</sub>—6アルキル基、カルボキシ基およびC<sub>1</sub>—6アルコキシカルボニル基から選ばれる1ないし2個の置換基で置換されていてもよい5ないし7員の単環式複素環基(好ましくはオキサゾリル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル、チアゾリル、チアゾリニル、チアゾリジニル、ジオキソチアゾリジニル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、ピリジル)である化合物。

#### 【0049】

化合物(I)の塩としては、薬理学的に許容される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩などのアルカリ金属塩;カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩;アルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。

酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

#### 【0050】

化合物(I)のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等に

よる反応により化合物 (I) に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物 (I) に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物 (I) に変化する化合物をいう。化合物 (I) のプロドラッグとしては、化合物 (I) のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物 (例、化合物 (I) のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル) メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、テトラヒドロピラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物) ; 化合物 (I) の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物 (例、化合物 (I) の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化、テトラヒドロピラニル化された化合物) ; 化合物 (I) のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物 (例、化合物 (I) のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル) メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物) 等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物 (I) から製造することができる。

また、化合物 (I) のプロドラッグは、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 163 頁から 198 頁に記載されているような、生理的条件下で化合物 (I) に変化するものであってもよい。

また、化合物 (I) は、同位元素 (例、 $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{125}\text{I}$ ) などで標識されていてもよい。

さらに、化合物 (I) は、無水物であっても、水和物であってもよい。

#### 【0051】

化合物 (I) もしくはその塩またはそのプロドラッグ (以下、単に本発明化合物と略記することがある) は、毒性が低く、そのまま、または薬理学的に許容し

得る担体などと混合して医薬組成物とすることにより、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル）に対して、後述する各種疾患の予防・治療剤として用いることができる。

### 【0052】

ここにおいて、薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

賦形剤の好適な例としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、 $\alpha$ 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、デキストリン、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどが挙げられる。

滑沢剤の好適な例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤の好適な例としては、 $\alpha$ 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

崩壊剤の好適な例としては、乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

### 【0053】

溶剤の好適な例としては、注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油などが挙げられる。

溶解補助剤の好適な例としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどが挙げられる。

懸濁化剤の好適な例としては、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられる。

#### 【0054】

等張化剤の好適な例としては、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖などが挙げられる。

緩衝剤の好適な例としては、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

無痛化剤の好適な例としては、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

防腐剤の好適な例としては、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

抗酸化剤の好適な例としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩などが挙げられる。

着色剤の好適な例としては、水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号などの食用色素、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩）、天然色素（例、β-カロチン、クロロフィル、ベンガラ）などが挙げられる。

甘味剤の好適な例としては、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテム、ステビアなどが挙げられる。

#### 【0055】

前記医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤（舌下錠、口腔内崩壊錠を含む）、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などの経口剤；および注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤など）、外用剤（例、経鼻投与剤、経皮製剤、軟膏剤など）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤など）、ペレット、点滴剤、点眼剤、経肺剤（吸入剤）等の非経口剤が挙げられ、これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的に安全に投与できる。また、これらの製剤は、速放性製剤または徐放性製剤などの放出制御製剤（例、徐放性マイクロカプセルなど）であってもよい。

医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。以下に、製剤の具体的な製造法について詳述する。

#### 【0056】

例えば、経口剤は、有効成分に、例えば賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプン、D-マンニトールなど）、崩壊剤（例、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど）、結合剤（例、 $\alpha$ 化デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000など）などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性を目的として、コーティング基剤を用いて自体公知の方法でコーティングすることにより製造される。

該コーティング基剤としては、例えば糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤などが挙げられる。

糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウなどから選ばれる1種または2種以上を併用してもよい。

水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メ

チルヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE〔オイドラギットE（商品名）、ロームファルマ社〕、ポリビニルピロリドンなどの合成高分子；プルランなどの多糖類などが挙げられる。

#### 【0057】

腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースなどのセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL〔オイドラギットL（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーLD〔オイドラギットL-30D55（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーS〔オイドラギットS（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子；セラックなどの天然物などが挙げられる。

徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えばエチルセルロースなどのセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS〔オイドラギットRS（商品名）、ロームファルマ社〕、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子などが挙げられる。

上記したコーティング基剤は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、コーティングの際に、例えば酸化チタン、三二酸化鉄等のような遮光剤を用いてもよい。

#### 【0058】

注射剤は、有効成分を分散剤（例、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェノールなど）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖など）などと共に水性溶剤（例、蒸留水、生理的食塩水、リンゲル液等）あるいは油性溶剤（例、オリーブ油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油などの植物油、プ

ロピレングリコール等)などに溶解、懸濁あるいは乳化することにより製造される。この際、所望により溶解補助剤(例、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等)、安定剤(例、ヒト血清アルブミン等)、無痛化剤(例、ベンジルアルコール等)等の添加物を用いてもよい。

### 【0059】

本発明化合物は、脂肪組織重量低下作用、血糖低下作用、血中脂質低下作用、血中インスリン低下作用、インスリン抵抗性改善作用、インスリン感受性増強作用およびレチノイド関連受容体機能調節活性を有する。

ここでいう機能調節活性は、アゴニスト活性およびアンタゴニスト活性両方を意味する。

また、レチノイド関連受容体とは、核内レセプターに含まれ、脂溶性ビタミンなどのシグナル分子をリガンドとするDNA結合性の転写因子であり、これらは単量体型受容体、ホモ二量体型受容体およびヘテロ二量体型受容体のいずれであってもよい。

ここで、単量体型受容体としては、例えばレチノイドO受容体(以下、RORと略記することがある)  $\alpha$  (GenBank Accession No. L14611)、ROR  $\beta$  (GenBank Accession No. L14160)、ROR  $\gamma$  (GenBank Accession No. U16997); R e v - e r b  $\alpha$  (GenBank Accession No. M24898)、R e v - e r b  $\beta$  (GenBank Accession No. L31785); E R R  $\alpha$  (GenBank Accession No. X51416)、E R R  $\beta$  (GenBank Accession No. X51417); F t z - F I  $\alpha$  (GenBank Accession No. S65876)、F t z - F I  $\beta$  (GenBank Accession No. M81385); T I x (GenBank Accession No. S77482); G C N F (GenBank Accession No. U14666)などが挙げられる。

ホモ二量体型受容体としては、例えばレチノイドX受容体(以下、RXRと略記することがある)  $\alpha$  (GenBank Accession No. X52773)、RXR  $\beta$  (GenBank Accession No. M84820)、RXR  $\gamma$  (GenBank Accession No. U38480); C O U P  $\alpha$  (GenBank Accession No. X12795)、C O U P  $\beta$  (GenBank Accession No. M64497)、C O U P  $\gamma$  (GenBank Accession No. X12794); T R 2  $\alpha$  (GenBank Accession No. M29960)、T R 2  $\beta$  (GenBank Accession No. L27586);または

HNF 4  $\alpha$  (GenBank Accession No. X76930)、HNF 4  $\gamma$  (GenBank Accession No. Z49826) などが形成するホモ二量体が挙げられる。

### 【0060】

ヘテロ二量体型受容体としては、例えば上記したレチノイドX受容体 (RXR  $\alpha$ 、RXR  $\beta$  または RXR  $\gamma$ ) と、レチノイドA受容体 (以下、RAR と略記することがある)  $\alpha$  (GenBank Accession No. X06614)、RAR  $\beta$  (GenBank Accession No. Y00291)、RAR  $\gamma$  (GenBank Accession No. M24857) ; 甲状腺ホルモン受容体 (以下、TR と略記することがある)  $\alpha$  (GenBank Accession No. M24748)、TR  $\beta$  (GenBank Accession No. M26747) ; ビタミンD受容体 (VDR) (GenBank Accession No. J03258) ; ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (以下、PPAR と略記することがある)  $\alpha$  (GenBank Accession No. L02932)、PPAR  $\beta$  (PPAR  $\delta$ ) (GenBank Accession No. U10375)、PPAR  $\gamma$  (GenBank Accession No. L40904) ; LX R  $\alpha$  (GenBank Accession No. U22662)、LX R  $\beta$  (GenBank Accession No. U14534) ; FX R (GenBank Accession No. U18374) ; MB 67 (GenBank Accession No. L29263) ; ON R (GenBank Accession No. X75163) ; および NUR  $\alpha$  (GenBank Accession No. L13740)、NUR  $\beta$  (GenBank Accession No. X75918)、NUR  $\gamma$  (GenBank Accession No. U12767) から選ばれる1種の受容体とが形成するヘテロ二量体が挙げられる。

### 【0061】

本発明化合物は、上記したレチノイド関連受容体の中でも、とりわけレチノイドX受容体 (RXR  $\alpha$ 、RXR  $\beta$ 、RXR  $\gamma$ ) およびペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (PPAR  $\alpha$ 、PPAR  $\beta$  (PPAR  $\delta$ )、PPAR  $\gamma$ ) に対して優れたリガンド活性を有し、これら受容体に対するアゴニスト、部分アゴニスト (パーシャルアゴニスト)、アンタゴニストまたは部分アンタゴニスト (パーシャルアンタゴニスト) として有用である。

さらに、本発明化合物は、レチノイドX受容体とペルオキシソーム増殖剤応答性受容体とが形成するヘテロ二量体型受容体 (例、RXR  $\alpha$  と PPAR  $\delta$  とが形成するヘテロ二量体型受容体、RXR  $\alpha$  と PPAR  $\gamma$  とが形成するヘテロ二量体型受容体など) におけるペルオキシソーム増殖剤応答性受容体に対して優れたリ



グンド活性を有する。

よって、本発明のレチノイド関連受容体リグンドは、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体リグンドまたはレチノイドX受容体リグンドとして好適に用いられる。

さらに、本発明化合物は、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) に対する優れたアンタゴニスト活性を有するため、体重増加作用を有しない。また、本発明化合物は、そのPPAR $\gamma$ アンタゴニスト活性に基づき、脂肪前駆細胞の脂肪細胞への分化を抑制し、脂肪組織重量を低下させる。また、該抑制により、本発明化合物は、インスリン抵抗性を改善し、血糖を低下させることができる。

#### 【0062】

本発明化合物は、例えば糖尿病（例、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病）の予防・治療剤；高脂血症（例、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL血症、食後高脂血症）の予防・治療剤；インスリン抵抗性改善剤；インスリン感受性増強剤；耐糖能不全 [IGT (Impaired Glucose Tolerance)] の予防・治療剤；肥満症の予防・治療剤；高血圧症の予防・治療剤；および耐糖能不全から糖尿病への移行抑制剤として用いることができる。

#### 【0063】

糖尿病の判定基準については、1999年に日本糖尿病学会から新たな判定基準が報告されている。

この報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $126\text{ mg/dl}$ 以上、 $75\text{ g}$ 経口ブドウ糖負荷試験（ $75\text{ g OGTT}$ ）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $200\text{ mg/dl}$ 以上、随時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $200\text{ mg/dl}$ 以上のいずれかを示す状態である。また、上記糖尿病に該当せず、かつ、「空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $110\text{ mg/dl}$ 未満または $75\text{ g}$ 経口ブドウ糖負荷試験（ $75\text{ g OGTT}$ ）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $140\text{ mg/dl}$ 未満を示す状態」（正常型）でない状態を、「境界型」と呼ぶ。

## 【0064】

また、糖尿病の判定基準については、1997年にADA（米国糖尿病学会）から、1998年にWHOから、新たな判定基準が報告されている。

これらの報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $126\text{ mg/dl}$ 以上であり、かつ、 $75\text{ g}$ 経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $200\text{ mg/dl}$ 以上を示す状態である。

また、上記報告によれば、耐糖能不全とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $126\text{ mg/dl}$ 未満であり、かつ、 $75\text{ g}$ 経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $140\text{ mg/dl}$ 以上 $200\text{ mg/dl}$ 未満を示す状態である。さらに、ADAの報告によれば、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $110\text{ mg/dl}$ 以上 $126\text{ mg/dl}$ 未満の状態をIFG（Impaired Fasting Glucose）と呼ぶ。一方、WHOの報告によれば、該IFG（Impaired Fasting Glucose）のうち、 $75\text{ g}$ 経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $140\text{ mg/dl}$ 未満である状態をIFG（Impaired Fasting Glycemia）と呼ぶ。

本発明化合物は、上記した新たな判定基準により決定される糖尿病、境界型、耐糖能異常、IFG（Impaired Fasting Glucose）およびIFG（Impaired Fasting Glycemia）の予防・治療剤としても用いられる。さらに、本発明化合物は、境界型、耐糖能異常、IFG（Impaired Fasting Glucose）またはIFG（Impaired Fasting Glycemia）から糖尿病への進展を防止することもできる。

## 【0065】

本発明化合物は、例えば糖尿病性合併症〔例、神経障害、腎症、網膜症、白内障、大血管障害、骨減少症、糖尿病性高浸透圧昏睡、感染症（例、呼吸器感染症、尿路感染症、消化器感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症）、糖尿病性壊疽、口腔乾燥症、聴覚の低下、脳血管障害、末梢血行障害〕、骨粗鬆症、悪液質（例、癌性悪液質、結核性悪液質、糖尿病性悪液質、血液疾患性悪液質、内分泌疾患性悪液質、感染症性悪液質または後天性免疫不全症候群による悪液質）、脂

脂肪肝、高血圧、多嚢胞性卵巣症候群、腎臓疾患（例、糖尿病性ネフロパシー、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期腎臓疾患）、筋ジストロフィー、心筋梗塞、狭心症、脳血管障害（例、脳梗塞、脳卒中）、インスリン抵抗性症候群、シンドローム X、高インスリン血症、高インスリン血症における知覚障害、腫瘍（例、白血病、乳癌、前立腺癌、皮膚癌）、過敏性腸症候群、急性または慢性下痢、炎症性疾患（例、アルツハイマー病、慢性関節リウマチ、変形性脊椎炎、変形性関節炎、腰痛、痛風、手術外傷後の炎症、腫脹の緩解、神経痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肝炎（非アルコール性脂肪性肝炎を含む）、肺炎、脾炎、炎症性大腸疾患、潰瘍性大腸炎）、内臓肥満症候群などの予防・治療剤としても用いることができる。

本発明化合物は、総コレステロール低下作用を有し、血漿抗動脈硬化指数〔（HDLコレステロール／総コレステロール）×100〕を上昇させるため、動脈硬化症（例、アテローム性動脈硬化症等）などの予防・治療剤としても用いることができる。

また、本発明化合物は、消化性潰瘍、急性または慢性胃炎、胆道ジスキネジア、胆のう炎等に伴う腹痛、悪心、嘔吐、上腹部不快感などの症状の改善などにも用いることができる。

さらに、本発明化合物は、食欲を調整（亢進または抑制）するため、例えば痩身、虚食症の治療剤（痩身または虚食症の投与対象における体重増加）または肥満の治療剤として用いることもできる。

#### 【0066】

本発明化合物は、TNF- $\alpha$ 抑制効果（生体組織におけるTNF- $\alpha$ 産生量の低下効果およびTNF- $\alpha$ 活性低下効果）を有し、TNF- $\alpha$ が関与する炎症性疾患の予防・治療薬としても用いられる。このような炎症性疾患としては、例えば糖尿病性合併症（例、網膜症、腎症、神経障害、大血管障害）、慢性関節リウマチ、変形性脊椎症、変形性関節炎、腰痛、痛風、手術・外傷後の炎症、腫脹、神経痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肝炎、肺炎、胃粘膜損傷（アスピリンにより引き起こされた胃粘膜損傷を含む）などが挙げられる。

本発明化合物は、アポトーシス抑制作用を有し、アポトーシスの促進に関わる

疾患の予防・治療薬としても用いられる。ここで、アポトーシスの促進に関わる疾患疾患としては、例えばウイルス疾患（例、エイズ、劇症肝炎）、神経変性疾患（例、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、色素性網膜炎、小脳変性）、脊髄異形成疾患（例、再生不良性貧血）、虚血性疾患（例、心筋梗塞、脳卒中）、肝疾患（例、アルコール性肝炎、B型肝炎、C型肝炎）、関節疾患（例、変形性関節症）、アテローム性動脈硬化症などが挙げられる。

本発明化合物は、内臓脂肪の減少、内臓脂肪蓄積の抑制、糖代謝改善、脂質代謝改善、インスリン抵抗性改善、酸化LDL産生抑制、リポタンパク代謝改善、冠動脈代謝改善、心血管合併症の予防・治療、心不全合併症の予防・治療、血中レムナント低下、無排卵症の予防・治療、多毛症の予防・治療、高アンドロゲン血症の予防・治療などにも用いられる。

本発明化合物は、上記した各種疾患（例、心筋梗塞などの心血管イベント）の2次予防および進展抑制にも用いられる。

#### 【0067】

本発明化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状などによっても異なるが、例えば成人の糖尿病患者に経口投与する場合、通常1回量として約0.005ないし50mg/kg体重、好ましくは0.01ないし5mg/kg体重であり、さらに好ましくは0.025ないし2mg/kg体重であり、この量を1日1回ないし3回投与するのが望ましい。

#### 【0068】

本発明化合物は、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、高脂血症治療剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、化学療法剤、免疫療法剤、抗血栓剤、悪液質改善薬剤などの薬剤（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせて用いることができる。この際、本発明化合物および併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。さらに、本発明化合物と併用薬剤とは、それぞれの活性成分を含む2種類の製剤として投与されてもよいし、両方の活性成分を含む単一の製剤として投与されてもよい。

#### 【0069】

該併用薬剤は、低分子化合物であってもよく、また高分子の蛋白、ポリペプチ

ド、抗体であるか、あるいはワクチン等であってもよい。併用薬剤の投与量は、临床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本発明化合物 1 重量部に対し、併用薬剤を 0.01 ないし 100 重量部用いればよい。

### 【0070】

なお、糖尿病治療剤としては、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1 等））、インスリン抵抗性改善剤（例、塩酸ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはそのマレイン酸塩、GI-262570、JTT-501、MCC-555、YM-440、KRP-297、CS-011、FK-614、WO99/58510 に記載の化合物（例えば（E）-4-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸）、NN-622、AZ-242、BMS-298585、ONO-5816、LM-4156、BM-13-1258、MBX-102、GW-1536）、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アガルボース、ミグリトール、エミグリテート）、ビグアナイド剤（例、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミン）、インスリン分泌促進剤〔スルホニルウレア剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール）、レパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物、GLP-1〕、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害剤（例、NVP-DPP-278、PT-100、NVP-DPP-728、LAF237）、 $\beta$ 3 アゴニスト（例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ-40140）、アミリンアゴニスト（例、プラムリンチド）、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤（例、バナジン

酸)、糖新生阻害剤(例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤)、SGLUT (sodium-glucose cotransporter) 阻害剤(例、T-1095等)等が挙げられる。

#### 【0071】

糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤(例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾボルレスタット、ミナルレスタット、フィダレスタット(SNK-860)、CT-112)、神経栄養因子(例、NGF、NT-3、BDNF)、神経栄養因子産生・分泌促進剤[例、WO 01/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤(例えば4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-(3-(2-メチルフェノキシ)プロピル)オキサゾール)]、PKC阻害剤(例、LY-333531)、AGE阻害剤(例、ALT946、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウム ブロマイド(ALT766)、EXO-226)、活性酸素消去薬(例、チオクト酸)、脳血管拡張剤(例、チアプリド、メキシレチン)が挙げられる。

高脂血症治療剤としては、例えばHMG-CoA還元酵素阻害薬(例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、リパンチル、セリバスタチン、イタバスタチン、ZD-4522またはそれらの塩(例、ナトリウム塩))、フィブラート系化合物(例、ベザフィブラート、ベクロブラート、ビニフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、クロフィブリン酸、エトフィブラート、フェノフィブラート、ゲムフィブロジル、ニコフィブラート、ピリフィブラート、ロニフィブラート、シムフィブラート、テオフィブラート)、スクアレン合成酵素阻害剤(例、WO 97/10224に記載の化合物、例えば1-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]ピペリジン-4-酢酸)、ACAT阻害剤(例、アバシマイブ(Avasimibe)、エフルシマイブ(Eflucimibe))、陰イオン交換樹脂(例、コレステラミン)、プロブコール、ニコチン酸系薬剤(例、ニコモール(nicomol)、ニセリトロール(niceritrol))、

イコサペント酸エチル、植物ステロール（例、ソイステロール(soysterol)、ガンマオリザノール( $\gamma$ -oryzanol)）などが挙げられる。

降圧剤としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル）、アンジオテンシンII拮抗剤（例、カンデサルタン シレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサンタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン）、カルシウム拮抗剤（例、マニジピン、ニフェジピン、ニカルジピン、アムロジピン、エホニジピン）、カリウムチャンネル開口薬（例、レブクロマカリム、L-27152、AL 0671、NIP-121）、クロニジン等が挙げられる。

#### 【0072】

抗肥満剤としては、例えば中枢性抗肥満薬（例、デキスフェンフルラミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス）、臍リパーゼ阻害薬（例、オルリスタット）、 $\beta 3$ アゴニスト（例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ-40140）、ペプチド性食欲抑制薬（例、レプチン、CNTF（毛様体神経栄養因子））、コレシストキニンアゴニスト（例、リンチトリプト、FPL-15849）等が挙げられる。

利尿剤としては、例えばキサンチン誘導体（例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン）、チアジド系製剤（例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド）、抗アルドステロン製剤（例、スピロノラクトン、トリウムテレン）、炭酸脱水酵素阻害剤（例、アセタゾラミド）、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤（例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド）、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

#### 【0073】

化学療法剤としては、例えばアルキル化剤（例、サイクロフォスファミド、イ

フォスファミド)、代謝拮抗剤(例、メソトレキセート、5-フルオロウラシルまたはその誘導体)、抗癌性抗生物質(例、マイトマイシン、アドリアマイシン)、植物由来抗癌剤(例、ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール)、シスプラチン、カルボプラチン、エトポキシドなどが挙げられる。なかでも5-フルオロウラシル誘導体であるフルツロンあるいはネオフルツロンなどが好ましい。

免疫療法剤としては、例えば微生物または細菌成分(例、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール)、免疫増強活性のある多糖類(例、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン)、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン(例、インターフェロン、インターロイキン(IL))、コロニー刺激因子(例、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン)などが挙げられ、なかでもIL-1、IL-2、IL-12などのインターロイキンが好ましい。

抗血栓剤としては、例えばヘパリン(例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウム(dalteparin sodium))、ワルファリン(例、ワルファリンカリウム)、抗トロンビン薬(例、アルガトロバン(aragatroban))、血栓溶解薬(例、ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラーゼ(alteplase)、ナテプラーゼ(nateplase)、モンテプラーゼ(monteplase)、パミテプラーゼ(pamiteplase))、血小板凝集抑制薬(例、塩酸チクロピジン(ticlopidine hydrochloride)、シロスタゾール(cilostazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、塩酸サルポグレラート(sarpogrelate hydrochloride))などが挙げられる。

#### 【0074】

悪液質改善薬剤としては、例えばシクロオキシゲナーゼ阻害剤(例、インドメタシン)〔キャンサー・リサーチ(Cancer Research)、第49巻、5935～5939頁、1989年〕、プロゲステロン誘導体(例、メゲステロールアセテート)〔ジャーナル・オブ・クリニカル・オンコロジー(Journal of Clinical Oncology)、第12巻、213～225頁、1994年〕、糖質ステロイド(例、デキサメサゾン)、メトクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤(文献はいずれも上記と同様)、脂肪代謝改善剤(例、エイコサペンタエン酸)〔ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・キャンサー(British Journal of Can



cer)、第68巻、314～318頁、1993年]、成長ホルモン、IGF-1、あるいは悪液質を誘導する因子であるTNF- $\alpha$ 、LIF、IL-6、オンコスタチンMに対する抗体などが挙げられる。

#### 【0075】

さらに、併用薬剤としては、神経再生促進薬（例、Y-128、VX-853、prosaptide）、抗うつ薬（例、デシプラミン、アミトリプチリン、イミプラミン）、抗てんかん薬（例、ラモトリジン）、抗不整脈薬（例、メキシレチン）、アセチルコリン受容体リガンド（例、ABT-594）、エンドセリン受容体拮抗薬（例、ABT-627）、モノアミン取り込み阻害薬（例、トラマドル）、麻薬性鎮痛薬（例、モルヒネ）、GABA受容体作動薬（例、ギャバペンチン）、 $\alpha 2$ 受容体作動薬（例、クロニジン）、局所鎮痛薬（例、カプサイシン）、プロテインキナーゼC阻害薬（例、LY-333531）、抗不安薬（例、ベンゾジアゼピン）、ホスホジエステラーゼ阻害薬（例、（クエン酸）シルデナフィル）、ドーパミン作動薬（例、アポモルフィン）、骨粗鬆症治療剤（例、アルファカルシドール、カルシトリオール、エルカトニン、サケカルシトニン、エストリオール、イプリフラボン、パミドロン酸二ナトリウム、アレンドロン酸ナトリウム水和物、インカドロン酸二ナトリウム）、抗痴呆剤（例、タクリン、ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン）、尿失禁・頻尿治療剤（例、塩酸フラボキサート、塩酸オキシブチニン、塩酸プロピペリン））、ミダゾラム、ケトコナゾール等も挙げられる。

上記併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。

#### 【0076】

本発明化合物が併用薬剤と組み合わせて使用される場合には、お互いの剤の量は、それらの剤の反対効果を考えて安全な範囲内で低減できる。特に、インスリン抵抗性改善剤、インスリン分泌促進剤およびビグアナイド剤は通常の投与量よりも低減できる。したがって、これらの剤により引き起こされるであろう反対効果は安全に防止できる。それに加えて、糖尿病合併症治療剤、高脂血症治療剤、降圧剤の投与量は低減でき、その結果これらの剤により引き起こされるであろう反対効果は効果的に防止できる。

#### 【0077】

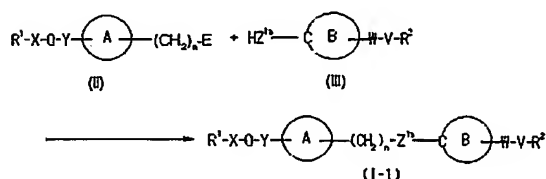
以下、本発明化合物の製造法について説明する。

化合物 (I) は、自体公知の方法、例えば以下に示す A 法～Q 法あるいはこれらに準ずる方法により製造することができる。なお、以下の各製造法において、原料化合物は塩として用いてもよく、このような塩としては、化合物 (I) の塩として例示したものが用いられる。

式 (I) 中、Z が  $-(CH_2)_n-Z^{1a}-$  ( $Z^{1a}$  は酸素原子、硫黄原子または  $-NR^8-$  ( $R^8$  は前記と同意義を示す) を、 $n$  は前記と同意義を示す) である化合物 (I-1) は、例えば以下の A 法によって製造される。

[A 法]

【化 27】



[式中、E は脱離基を、その他の記号は前記と同意義を示す]

ここで、E で示される脱離基としては、例えば水酸基、ハロゲン原子、 $-OSO_2R^{19}$  ( $R^{19}$  は  $C_1-4$  アルキル基、 $C_1-4$  アルキル基で置換されていてもよい  $C_6-10$  アリール基を示す) などが挙げられる。

$R^{19}$  で示される「 $C_1-4$  アルキル基」および「 $C_1-4$  アルキル基で置換されていてもよい  $C_6-10$  アリール基」における  $C_1-4$  アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルが挙げられる。なかでもメチルが好ましい。

また、 $R^{19}$  で示される「 $C_1-4$  アルキル基で置換されていてもよい  $C_6-10$  アリール基」における  $C_6-10$  アリール基としては、例えばフェニル、ナフチルが挙げられる。なかでもフェニルが好ましい。

$R^{19}$  は、特に好ましくはメチル、トリルなどである。

【0078】

本法では、化合物 (II) と化合物 (III) とを反応させて化合物 (I-1) を製造する。

Eが水酸基である場合、本反応は、自体公知の方法、例えば、シンセシス (Synthesis) 1 頁 (1981年) に記載の方法、あるいはそれに準じた方法により行われる。すなわち、本反応は、通常、有機リン化合物および親電子剤の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

有機リン化合物としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンなどが挙げられる。

親電子剤としては、例えばアゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボニルジピペラジンなどが挙げられる。

有機リン化合物および親電子剤の使用量は、化合物 (III) に対し、好ましくは約 1 ～約 5 モル当量である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約 -50 ～約 150℃、好ましくは約 -10 ～約 100℃である。

反応時間は、通常、約 0.5 ～約 20 時間である。

#### 【0079】

Eがハロゲン原子または  $-OSO_2R^{19}$  である場合、本反応は、常法に従い、塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

塩基としては、例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エンなどのアミン類；水素化カリウム、水素化ナトリウムなどの金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドが挙げられる。

これら塩基の使用量は、化合物 (III) に対し、好ましくは約 1 ～約 5 モル当

量である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；アセトン、2-ブタノンなどのケトン類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約-50～約150℃、好ましくは約-10～約100℃である。

反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。

このようにして得られる化合物(I-1)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

#### 【0080】

上記A法で原料化合物として用いられる化合物(II)および化合物(III)は、自体公知の方法にしたがって製造することができる。

例えばEが水酸基である化合物(II)は、EP-A 710659、EP-A 629624（特開平7-53555）、WO 98/03505等に記載の方法、あるいはこれらに準ずる方法によって製造することができる。

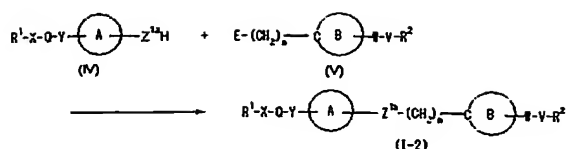
一方、化合物(III)は、例えばテトラヘドロン（Tetrahedron）、43巻、607頁（1987年）等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法によって製造することができる。

#### 【0081】

式(I)中、Zが $-Z^{1a}-(CH_2)_n-$ （記号は前記と同意義を示す）である化合物(I-2)は、例えば以下のB法によって製造される。

[B法]

## 【化 28】



[式中の記号は前記と同意義を示す]

本法では、化合物 (IV) と化合物 (V) とを反応させて化合物 (I-2) を製造する。本反応は、前記 A 法における化合物 (II) と化合物 (III) との反応と同様に行われる。

このようにして得られる化合物 (I-2) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

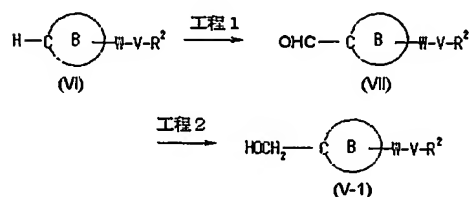
## 【0082】

上記 B 法で原料化合物として用いられる化合物 (IV) および化合物 (V) は、自体公知の方法にしたがって製造することができる。

例えば、化合物 (V) のうち、E が水酸基、かつ n が 1 である化合物 (V-1) は、以下の C 法あるいはこれに準ずる方法によって製造することができる。

[C 法]

## 【化 29】



[式中の記号は前記と同意義を示す]

本法では、化合物 (VI) をリチオ化した後にホルミル化して化合物 (VII) を製造し、該化合物 (VII) を還元反応に付して化合物 (V-1) を製造する。

## 【0083】

(工程 1)

本工程では、化合物 (VI) をリチオ化した後にホルミル化して、化合物 (VII) を製造する。本反応は、通常リチオ化剤およびホルミル化剤を用いて、反応に影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

リチオ化剤としては、例えば、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアルミニウムなどが挙げられる。

ホルミル化剤としては、例えばN,N-ジメチルホルムアミドなどが挙げられる。

反応に影響を及ぼさない溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類などが挙げられる。これらの溶媒は、2 種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

リチオ化剤の使用量は化合物 (VI) に対し、好ましくは約 1 ～約 5 モル当量である。

ホルミル化剤の使用量は化合物 (VI) に対し、好ましくは約 1 ～約 5 モル当量である。

反応温度は、通常、約 -100 ～約 150℃、好ましくは約 -80 ～約 40℃ である。

反応時間は、通常、約 0.5 ～約 20 時間である。

このようにして得られる化合物 (VII) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

また、化合物 (VII) を単離せずに、化合物 (VII) を含む反応混合物をそのまま、次の工程 2 の原料として用いてもよい。

#### 【0084】

##### (工程 2)

本工程では、化合物 (VII) を還元反応に付して化合物 (V-1) を製造する。本反応は、常法に従い、還元剤の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

還元剤としては、例えば水素化ほう素ナトリウム、水素化ほう素リチウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウムなどが挙げられる。

。

還元剤の使用量は、化合物 (VII) に対し、好ましくは約 0.5 ～ 約 10 モル当量である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；水；メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約 -50 ～ 約 150℃、好ましくは約 -10 ～ 約 100℃ である。

反応時間は、通常、約 0.5 ～ 約 20 時間である。

このようにして得られる化合物 (V-1) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

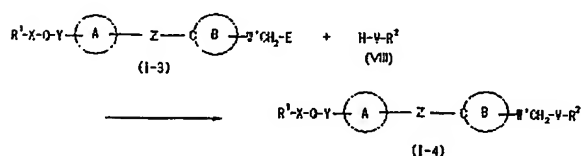
### 【0085】

式 (I) 中、W が  $-W'CH_2-$  (W' は結合手または炭素数 1 ないし 19 の 2 価の炭化水素基を示す) である化合物 (I-4) は、例えば以下の D 法によって製造される。

ここで、W' で示される「炭素数 1 ないし 19 の 2 価の炭化水素基」としては、前記 W として例示した「炭素数 1 ないし 20 の 2 価の炭化水素基」のうち、炭素数 1 ないし 19 のものが挙げられる。

[D 法]

### 【化 30】



[式中の記号は前記と同意義を示す]

本法では、化合物 (I-3) と化合物 (VIII) とを反応させて化合物 (I-4) を製造する。本反応は、前記 A 法における化合物 (II) と化合物 (III) との反

応と同様にして行われる。

このようにして得られる化合物 (I-4) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより分離精製することができる。

#### 【0086】

上記D法で原料化合物として用いられる化合物 (I-3) は、例えば前記A法あるいは後述のH法により製造することができる。

また、D法で原料化合物として用いられる化合物 (VIII) は、自体公知の方法にしたがって製造することができる。化合物 (VIII) の好適な例としては、アゾール化合物 (例、イミダゾール、ピラゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、ピロール) ; 水酸基あるいはチオール基をそれぞれ有する、置換されてもよい炭化水素化合物または置換されてもよい複素環化合物 (例、フェノール、チオフェノール) ; シアン化水素などが挙げられる。

#### 【0087】

式 (I) 中、Wが $-W'$ 、 $-CH=CH-$  ( $W'$  は結合手または炭素数1ないし18の2価の炭化水素基を示す)、Vが結合手、かつ $R^2$ が $R^{2'}$  [ $R^{2'}$  はシアノ基、 $-PO(OR^9)(OR^{10})$  ( $R^9$ および $R^{10}$ は前記と同意義を示す)、 $-COR^{11}$  ( $R^{11}$ は前記と同意義を示す)、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す] である化合物 (I-6) ; および式 (I) 中、Wが $-W'$ 、 $-CH_2CH_2-$  ( $W'$  は前記と同意義を示す)、Vが結合手、かつ $R^2$ が $R^{2'}$  ( $R^{2'}$  は前記と同意義を示す) である化合物 (I-7) は、以下のE法によっても製造される。

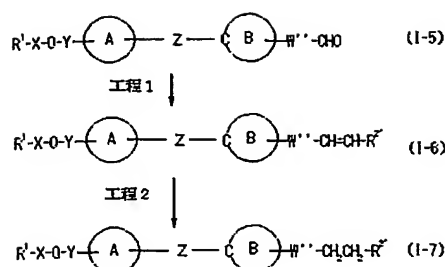
ここで、 $W'$  で示される「炭素数1ないし18の2価の炭化水素基」としては、前記Wとして例示した「炭素数1ないし20の2価の炭化水素基」のうち、炭素数1ないし18のものが挙げられる。

また、 $R^{2'}$  で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」としては、前記 $R^2$ として例示したものが挙げられる。

[E法]



## 【化31】



[式中の記号は前記と同意義を示す]

## 【0088】

本法では、化合物 (I-5) と有機リン試薬とを反応させて化合物 (I-6) を製造し、該化合物 (I-6) を還元反応に付して化合物 (I-7) を製造する。

(工程1)

本工程では、化合物 (I-5) と有機リン試薬とを反応させて化合物 (I-6) を製造する。

ここで、有機リン試薬としては、例えばホスホニウム塩、ホスホン酸エステル化合物などが挙げられる。

該ホスホニウム塩としては、例えば式： $\text{R}^{2'}-\text{CH}_2\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{Ea}$  ( $\text{R}^{2'}$  は前記と同意義を、Eaはハロゲン原子を示す) で表される化合物が挙げられる。

ここで、Eaで示されるハロゲン原子としては、例えば塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。ホスホニウム塩は、自体公知の方法にしたがって製造することができる。

ホスホン酸エステル化合物としては、例えば式： $\text{R}^{2'}-\text{CH}_2\text{PO}(\text{OR}^{20})(\text{OR}^{21})$

( $\text{R}^{2'}$  は前記と同意義を、 $\text{R}^{20}$ および $\text{R}^{21}$ は同一または異なって水素原子または置換されていてよい炭化水素基を示し、また $\text{R}^{20}$ および $\text{R}^{21}$ は結合して置換されていてよい環を形成していてもよい) で表される化合物が挙げられる。

ここで、 $\text{R}^{20}$ および $\text{R}^{21}$ で示される「置換されていてよい炭化水素基」および $\text{R}^{20}$ と $\text{R}^{21}$ が結合して形成する「置換されていてよい環」としては、前記 $\text{R}^9$ および $\text{R}^{10}$ と同様のものが挙げられる。 $\text{R}^{20}$ および $\text{R}^{21}$ は、好ましくはメチル、エチルなどの $\text{C}_1-4$ アルキルである。ホスホン酸エステル化合物は、自体公知の方法に

したがって製造することができる。

化合物 (I-5) と有機リン試薬との反応は、常法に従い、塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

有機リン試薬の使用量は、化合物 (I-5) に対し、通常約1～約5モル当量、好ましくは約1～約3モル当量である。

塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどのアルカリ金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン等のアミン類；水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの金属水素化物；ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド等が挙げられる。

これら塩基の使用量は、化合物 (I-5) に対して、好ましくは約1～約5モル当量である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常約-50℃～約150℃、好ましくは約-10℃～約100℃である。

反応時間は、例えば約0.5～約30時間である。

このようにして得られる化合物 (I-6) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

また、化合物 (I-6) を単離せずに、化合物 (I-6) を含む反応混合物をそのまま、次の工程2の原料として用いてもよい。

#### 【0089】

(工程2)

本工程では、化合物 (I-6) を還元反応に付して化合物 (I-7) を製造する。

本反応は、常法に従い、水素雰囲気下、あるいはギ酸などの水素源および金属触媒の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

金属触媒としては、例えばパラジウム-炭素、パラジウム黒、酸化白金、ラネーニッケル、ウィルキンソン触媒などの遷移金属触媒などが挙げられる。

金属触媒の使用量は、化合物 (I-6) に対し、好ましくは約 0.01 ~ 約 10 モル当量である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約 -50 ~ 約 150℃、好ましくは約 -10 ~ 約 100℃ である。

反応時間は、通常、約 0.5 ~ 約 20 時間である。

このようにして得られる化合物 (I-7) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより分離精製することができる。

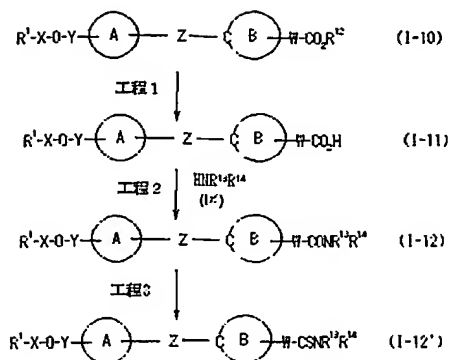
なお、上記 E 法で原料化合物として用いられる化合物 (I-5) は、例えば前記 A 法あるいは後述の G 法、またはこれらに準ずる方法により製造することができる。

#### 【0090】

式 (I) 中、V が結合手、かつ  $R^2$  が  $\text{COOH}$  である化合物 (I-11)；式 (I) 中、V が結合手、かつ  $R^2$  が  $\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$  ( $R^{13}$  および  $R^{14}$  は前記と同意義を示す) である化合物 (I-12)；および式 (I) 中、 $\text{VR}^2$  が  $\text{CSNR}^{13}\text{R}^{14}$  ( $R^{13}$  および  $R^{14}$  は前記と同意義を示す) である化合物 (I-12') は、以下の F 法によっても製造される。

[F 法]

## 【化 3 2】



[式中の記号は前記と同意義を示す]

## 【0 0 9 1】

本法では、化合物（I-10）を加水分解反応に付して化合物（I-11）を製造し、該化合物（I-11）と化合物（IX）とを反応させて化合物（I-12）を製造し、該化合物（I-12）をチオアミド化反応に付して化合物（I-12'）を製造する。

## （工程 1）

本工程では、化合物（I-10）を加水分解反応に付して化合物（I-11）を製造する。

本反応は、常法に従い、酸または塩基の存在下、含水溶媒中で行われる。

酸としては、例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸などの無機酸；酢酸などの有機酸などが挙げられる。

塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩；ナトリウムメトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド；水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどの水酸化アルカリ金属などが挙げられる。

酸または塩基の使用量は、通常、化合物（I-10）に対して過剰量である。好ましくは、酸の使用量は、化合物（I-10）に対し、約 2 ～ 約 50 当量、塩基の使用量は、化合物（I-10）に対し、約 1.2 ～ 約 5 当量である。

含水溶媒としては、例えばメタノール、エタノールなどのアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；ジメチルス

ルホキシドなどのスルホキシド類およびアセトンなどのケトン類などから選ばれる1種以上の溶媒と水との混合溶媒などが挙げられる。

反応温度は、通常、約-20～約150℃、好ましくは約-10～約100℃である。

反応時間は、通常、約0.1～約20時間である。

このようにして得られる化合物(I-11)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

また、化合物(I-11)を単離せずに、化合物(I-11)を含む反応混合物をそのまま、次の工程2の原料として用いてもよい。

#### 【0092】

(工程2)

本工程では、化合物(I-11)と化合物(IX)とを反応させて化合物(I-12)を製造する。

本反応は、自体公知の方法、例えば、化合物(I-11)と化合物(IX)とを縮合剤を用いて直接縮合させる方法、あるいは、化合物(I-11)の反応性誘導体と化合物(IX)とを適宜反応させる方法等を用いて行われる。

ここで、化合物(I-11)の反応性誘導体としては、例えば、酸無水物、酸ハライド(例、酸クロリド、酸ブロミド)、イミダゾリド、あるいは混合酸無水物(例、メチル炭酸、エチル炭酸、イソブチル炭酸との無水物)などが挙げられる。

#### 【0093】

例えば縮合剤を用いる場合、反応は縮合剤の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド及びその塩酸塩などのカルボジイミド系縮合試薬；シアノリン酸ジエチル、アジ化ジフェニルホスホリルなどのリン酸系縮合試薬；カルボニルジイミダゾール、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリウムテトラフルオロボレートなどが挙げられる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；酢酸エチル；水などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

化合物 (IX) の使用量は、化合物 (I-11) に対して、通常 0.1 ~ 10 モル当量、好ましくは 0.3 ~ 3 モル当量である。

縮合剤の使用量は、化合物 (I-11) に対して、通常 0.1 ~ 10 モル当量、好ましくは 0.3 ~ 3 モル当量である。

縮合剤として、前記カルボジイミド系縮合試薬を用いる場合、必要に応じて適当な縮合促進剤（例、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシコハク酸イミド、N-ヒドロキシフタルイミド）を用いることにより反応効率を向上させることができる。また、縮合剤として、前記リン酸系縮合試薬を用いる場合、通常トリエチルアミンなどの有機アミン性塩基を添加することにより反応効率を向上させることができる。

上記縮合促進剤および有機アミン性塩基の使用量は、化合物 (I-11) に対して、通常 0.1 ~ 10 モル当量、好ましくは 0.3 ~ 3 モル当量である。

反応温度は、通常、-30℃ ~ 100℃である。

反応時間は、通常、0.5 ~ 60 時間である。

#### 【0094】

例えば、化合物 (I-11) の反応性誘導体として酸ハライドを用いる場合、反応は、塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

塩基としては、例えばトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N,N-ジメチルアニリンなどのアミン類；炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩等が挙げられる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；酢酸エチルなどのエステル類；水などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適

宜の割合で混合して用いてもよい。

化合物 (IX) の使用量は、化合物 (I-11) に対し 0.1 ~ 10 モル当量、好ましくは 0.3 ~ 3 モル当量である。

反応温度は、通常、-30℃ ~ 100℃ である。

反応時間は、通常、0.5 ~ 20 時間である。

#### 【0095】

また、化合物 (I-11) の反応性誘導体として混合酸無水物を用いる場合、化合物 (I-11) とクロロ炭酸エステルを塩基の存在下に反応させ、さらに化合物 (IX) と反応させる。

クロロ炭酸エステルとしては、例えばクロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチルなどが挙げられる。

塩基としては、例えばトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N,N-ジメチルアニリンなどのアミン類；炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩などが挙げられる。

化合物 (IX) の使用量は、化合物 (I-11) に対して、通常 0.1 ~ 10 モル当量、好ましくは 0.3 ~ 3 モル当量である。

反応温度は、通常、-30℃ ~ 100℃ である。

反応時間は、通常、0.5 ~ 20 時間である。

このようにして得られる化合物 (I-12) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

また、化合物 (I-12) を単離せずに、化合物 (I-12) を含む反応混合物をそのまま、次の工程 3 の原料として用いてもよい。

#### 【0096】

(工程 3)

本工程では、化合物 (I-12) をチオアミド化反応に付して化合物 (I-12') を製造する。

本反応は、自体公知の方法、例えばジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサエティ (Journal of American Chemical Society)、108 巻、212 頁 (

1986年)等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法により行うことができる。

このようにして得られる化合物(I-12')は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

なお、上記F法で原料化合物として用いられる化合物(I-10)は、例えば前記A法あるいはこれに準ずる方法により製造することができる。

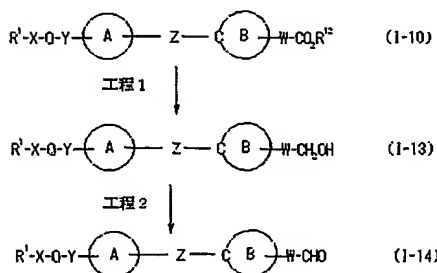
また、上記F法で用いられる化合物(IX)は、自体公知の方法にしたがって製造することができる。

### 【0097】

式(I)中、Vが $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、かつ $\text{R}^2$ が水素原子である化合物(I-13)；および式(I)中、Vが結合手、かつ $\text{R}^2$ が $\text{CHO}$ である化合物(I-14)は、以下のG法によっても製造される。

### [G法]

### 【化33】



[式中の記号は前記と同意義を示す]

### 【0098】

本法では、化合物(I-10)を還元反応に付して化合物(I-13)を製造し、該化合物(I-13)を酸化反応に付して化合物(I-14)を製造する。

### (工程1)

本工程では、化合物(I-10)を還元反応に付して化合物(I-13)を製造する。

本反応は、例えば前記C法における工程2と同様にして行われる。



このようにして得られる化合物 (I-13) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

また、化合物 (I-13) を単離せずに、化合物 (I-13) を含む反応混合物をそのまま、次の工程 2 の原料として用いてもよい。

#### 【0099】

##### (工程 2)

本工程では、化合物 (I-13) を酸化反応に付して化合物 (I-14) を製造する。

本反応は、常法に従い、酸化剤の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

酸化剤としては、例えば二酸化マンガン、クロロクロム酸ピリジニウム、二クロム酸ピリジニウム、酸化ルテニウムなどの金属酸化剤などが挙げられる。

酸化剤の使用量は、化合物 (I-13) に対し、好ましくは約 1 ～ 約 10 モル当量である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類などが挙げられる。これらの溶媒は、2 種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約  $-50 \sim -150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約  $-10 \sim -100^{\circ}\text{C}$  である。

反応時間は、通常、約 0.5 ～ 約 20 時間である。

#### 【0100】

化合物 (I-14) は、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類とジメチルスルホキシドとの混合溶媒中、またはジメチルスルホキシド中、化合物 (I-13) に三酸化硫黄ピリジン錯体またはオキサリルクロリドなどの反応試剤、およびトリエチルアミン、N-メチルモルホリンなどの有機塩基を反応させることによっても製造することができる。

反応試剤の使用量は、化合物 (I-13) に対し、好ましくは約 1 ～ 約 10 モル当量である。

有機塩基の使用量は、化合物 (I-13) に対し、好ましくは約 1 ～ 約 10 モル当量である。

反応温度は、通常、約 -50 ～ 約 150℃、好ましくは約 -10 ～ 約 100℃ である。

反応時間は、通常、約 0.5 ～ 約 20 時間である。

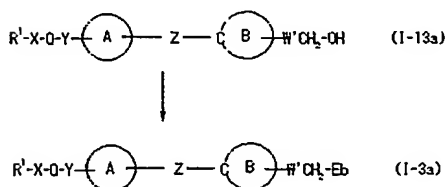
このようにして得られる化合物 (I-14) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

### 【0101】

前記 D 法で原料化合物として用いられる化合物 (I-3) のうち、E が Eb (Eb はハロゲン原子または  $-\text{OSO}_2\text{R}^{19}$  ( $\text{R}^{19}$  は前記と同意義を示す) を示す) である化合物 (I-3a) は、以下の H 法によっても製造される。

[H 法]

### 【化 3 4】



[式中の記号は前記と同意義を示す]

本法では、化合物 (I-13a) とハロゲン化剤あるいはスルホニル化剤とを反応させて化合物 (I-3a) を製造する。

ハロゲン化剤としては、例えば塩酸、塩化チオニル、三臭化リン等が用いられ、この場合、Eb がハロゲン原子 (例、塩素、臭素) である化合物 (I-3a) が得られる。

スルホニル化剤としては、例えば式:  $\text{Ea}-\text{OSO}_2\text{R}^{19}$  (記号は前記と同意義を示す) で表される化合物が挙げられる。スルホニル化剤の好適な例としては、塩化メタンスルホニル、塩化ベンゼンスルホニル、塩化 p-トルエンスルホニル等

が挙げられ、この場合、Ebがメタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどである化合物(I-3a)が得られる。

### 【0102】

上記ハロゲン化剤を用いる反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。このような溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、過剰のハロゲン化剤を溶媒として用いてもよい。

ハロゲン化剤の使用量は、化合物(I-13a)に対して、通常約1～約10モル当量である。

反応温度は、通常、約-20～約100℃である。

反応時間は、通常、約0.5～約24時間である。

### 【0103】

上記スルホニル化剤を用いる反応は、塩基の存在下に、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。このような溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；酢酸エチルなどのエステル類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

塩基としては、例えばトリエチルアミン、N-メチルモルホリンなどのアミン類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩等が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物(I-13a)に対して、通常約1～約10モル当量である。

スルホニル化剤の使用量は、化合物(I-13a)に対して、通常約1～約10モル当量である。

反応温度は、通常、約-20～約100℃である。

反応時間は、通常、約0.5～約24時間である。

このようにして得られる化合物 (I-3a) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

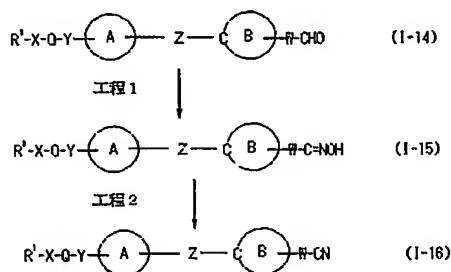
上記 H 法で原料化合物として用いられる化合物 (I-13a) は、例えば前記 G 法により製造することができる。

#### 【0104】

式 (I) 中、V が結合手、かつ R<sup>2</sup> がシアノ基である化合物 (I-16) は、例えば以下の I 法によっても製造される。

[I 法]

#### 【化35】



[式中の記号は前記と同意義を示す]

本法では、化合物 (I-14) とオキシム化剤とを反応させて化合物 (I-15) を製造し、該化合物 (I-15) と脱水剤とを反応させて化合物 (I-16) を製造する。

#### 【0105】

(工程 1)

本工程では、化合物 (I-14) とオキシム化剤とを反応させて化合物 (I-15) を製造する。本反応は常法に従い、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

オキシム化剤としては、例えばヒドロキシルアミンまたはその塩が挙げられる。ここで、塩としては、例えば塩酸塩、しゅう酸塩などが挙げられる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテ

ルなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；エタノール、メタノールなどのアルコール類；N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；酢酸などの脂肪族カルボン酸類；水などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約 $-50^{\circ}\text{C}$ ～約 $150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $-10^{\circ}\text{C}$ ～約 $100^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。

なお、オキシム化剤としてヒドロキシルアミン塩を用いる場合、本反応は、中和剤の存在下に行ってもよい。該中和剤としては、例えば、ピリジン、トリエチルアミン、炭酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどの塩基が挙げられる。

このようにして得られる化合物（I-15）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

また、化合物（I-15）を単離せずに、化合物（I-15）を含む反応混合物をそのまま、次の工程2の原料として用いてもよい。

#### 【0106】

##### （工程2）

本工程では、化合物（I-15）を脱水反応に付して化合物（I-16）を製造する。本反応は、常法に従い、脱水剤を用いて、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

脱水剤としては、例えば、無水酢酸、塩化チオニル、五酸化リン、五塩化リン、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドなどが挙げられる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；ピリジンなどのアミン類；水などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、脱水剤として無水酢

酸、塩化チオニルなどを用いる場合、これらを溶媒として用いてもよい。

反応温度は、通常、約 $-50^{\circ}\text{C}$ ～約 $150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $-10^{\circ}\text{C}$ ～約 $150^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。

このようにして得られる化合物 (I-16) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

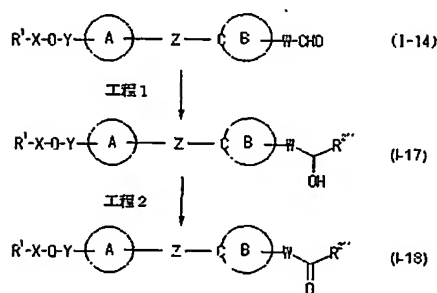
### 【0107】

式 (I) 中、Vが $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、かつ $\text{R}^2$ が $\text{R}^{2'}$  ( $\text{R}^{2'}$  は置換されていてもよい炭化水素基または置換されてもよい複素環基を示す) である化合物 (I-17) ; および、式 (I) 中、Vが $-\text{CO}-$ 、かつ $\text{R}^2$ が $\text{R}^{2'}$  ( $\text{R}^{2'}$  は前記と同意義) である化合物 (I-18) は、例えば以下のJ法によっても製造される。

なお、 $\text{R}^{2'}$  で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」としては、前記 $\text{R}^2$ として例示したものが挙げられる。

### [J法]

### 【化36】



[式中の記号は前記と同意義を示す]

### 【0108】

本法では、化合物 (I-14) に有機金属試薬を反応させて化合物 (I-17) を製造し、該化合物 (I-17) を酸化反応に付して化合物 (I-18) を製造する。

### (工程1)

本工程では、化合物 (I-14) に有機金属試薬を反応させて化合物 (I-17) を製造する。

有機金属試薬としては、式： $\text{EaMgR}^{2'}$ （記号は前記と同意義）で示されるグリニャール試薬、式： $\text{LiR}^{2'}$ （記号は前記と同意義）で示される有機リチウム試薬などが挙げられる。該有機金属試薬は、自体公知の方法にしたがって製造することができる。

本反応は、常法に従い、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

有機金属試薬の使用量は、化合物（I-14）に対して、通常約1～約10モル当量である。

反応温度は、通常、約 $-100^{\circ}\text{C}$ ～約 $150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $-80^{\circ}\text{C}$ ～約 $100^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。

このようにして得られる化合物（I-17）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

また、化合物（I-17）を単離せずに、化合物（I-17）を含む反応混合物をそのまま、次の工程2の原料として用いてもよい。

#### 【0109】

##### （工程2）

本工程では、化合物（I-17）を酸化反応に付して化合物（I-18）を製造する。本反応は、例えば前記G法における工程2と同様にして行われる。

このようにして得られる化合物（I-18）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

#### 【0110】

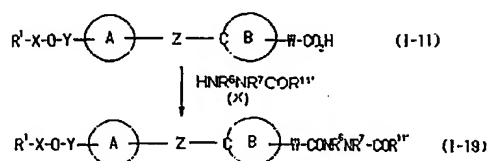
式（I）中、Vが $-\text{CONR}^6\text{NR}^7-$ 、かつ $\text{R}^2$ が $\text{COR}^{11'}$ （ $\text{R}^{11'}$ は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基を示す）である化合物（I-19

) は例えば以下の K 法によっても製造される。

ここで、 $R^{11'}$  で示される「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」としては、前記  $R^{11}$  として例示したものが挙げられる。

[K 法]

【化 37】



[式中の記号は前記と同意義を示す]

【0111】

本法では、化合物 (I-11) と化合物 (X) とを反応させて化合物 (I-19) を製造する。本反応は、前記 F 法における工程 2 と同様に行われる。

このようにして得られる化合物 (I-19) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

なお、上記 K 法で原料化合物として用いられる化合物 (X) は、自体公知の方法にしたがって製造することができる。

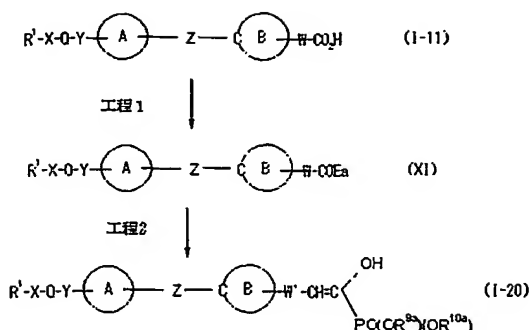
【0112】

式 (I) 中、 $W$  が  $W'$  ( $W'$  は前記と同意義を示す)、 $V$  が結合手、かつ  $R^2$  が  $CH=C(OH)PO(OR^{9a})(OR^{10a})$  [記号は前記と同意義を示す] である化合物 (I-20) は、例えば以下の L 法により製造できる。

[L 法]



## 【化38】



[式中の記号は前記と同意義を示す]

## 【0113】

本法では、化合物 (I-11) とハロゲン化剤とを反応させて化合物 (XI) を製造し、該化合物 (XI) と有機リン試薬とを反応させて化合物 (I-20) を製造する。

## (工程1)

本工程では、化合物 (I-11) とハロゲン化剤とを反応させて化合物 (XI) を製造する。

本反応は、常法に従い、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

ハロゲン化剤としては、例えば、塩化チオニル、三塩化リン、五塩化リン、オキサリルクロリド等が挙げられる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては例えば、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

また、上記したハロゲン化剤を溶媒として用いてもよい。

ハロゲン化剤の使用量は、化合物 (I-11) に対して、通常 0.1～10 モル当量、好ましくは 0.3～3 モル当量である。

反応温度は、通常、-30℃～100℃である。

反応時間は、通常、0.5～20 時間である。

このようにして得られる化合物 (XI) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、

減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

また、化合物 (XI) を単離せずに、化合物 (XI) を含む反応混合物をそのまま、次の工程 2 の原料として用いてもよい。

#### 【0114】

##### (工程2)

本工程では、化合物 (XI) と有機リン試薬とを反応させて化合物 (I-20) を製造する。

本反応は、自体公知の方法、例えば、ジャーナル オブ アメリカン ケミカルソサエティ (Journal of American Chemical Society)、78 巻、4450 頁 (1956 年) 等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法により行うことができる。

有機リン試薬としては、例えば亜リン酸トリ C<sub>1</sub>–<sub>4</sub>アルキルなどが挙げられる。C<sub>1</sub>–<sub>4</sub>アルキルは、好ましくはメチル、エチルなどである。

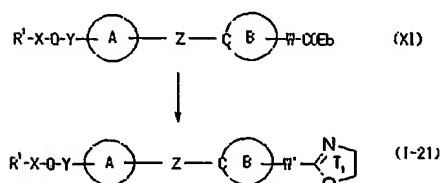
このようにして得られる化合物 (I-20) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

#### 【0115】

式 (I) 中、W が W' (W' は前記と同意義を示す)、V が結合手、かつ R<sup>2</sup> が T<sub>1</sub> (T<sub>1</sub> は置換されていてもよい 2-オキサゾリニルを示す) である化合物 (I-21) は、例えば、以下の M 法により製造することができる。ここで、T<sub>1</sub> における置換基としては、前記 R<sup>1</sup> の置換基である「置換されていてもよい複素環基」における置換基として例示したものが挙げられる。

##### [M法]

#### 【化39】



[式中の記号は前記と同意義を示す]

【0116】

本法では、化合物 (XI) から化合物 (I-21) を製造する。

本法は、自体公知の方法、例えば、シンセシス (Synthesis)、11巻、873頁 (1989年) 等に記載されている方法、あるいはこれに準ずる方法により行うことができる。

このようにして得られる化合物 (I-21) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

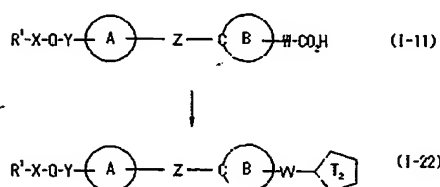
【0117】

式 (I) 中、Vが結合手、かつR<sup>2</sup>がT<sub>2</sub> (T<sub>2</sub>はそれぞれ置換されていてもよいオキサジアゾリル、チアジアゾリニルまたはトリアゾリルを示す) である化合物 (I-22) は、例えば、以下のN法により製造することができる。

ここで、T<sub>2</sub>における置換基としては、前記R<sup>1</sup>の置換基である「置換されていてもよい複素環基」における置換基として例示したものが挙げられる。

[N法]

【化40】



[式中の記号は前記と同意義を示す]

【0118】

本法では、化合物 (I-11) から化合物 (I-22) を製造する。

本法は、自体公知の方法、例えばWO 01/17994等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法により行うことができる。

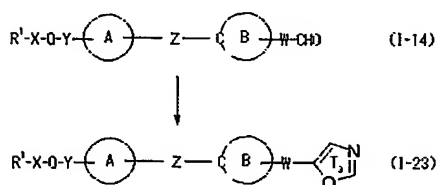
このようにして得られる化合物 (I-22) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

## 【0119】

式 (I) 中、V が結合手、かつ  $R^2$  が  $T_3$  ( $T_3$  は置換されていてもよい 5-オキサゾリルを示す) である化合物 (I-23) は、例えば、以下の O 法により製造することができる。ここで、 $T_3$  における置換基としては、前記  $R^1$  の置換基である「置換されていてもよい複素環基」における置換基として例示したものが挙げられる。

## [O 法]

## 【化 4 1】



[式中の記号は前記と同意義を示す]

本法では、化合物 (I-14) から化合物 (I-23) を製造する。

本法は、自体公知の方法、例えばテトラヘドロンの レターズ (Tetrahedron Letters) 2369 頁 (1972 年) 等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法により行うことができる。

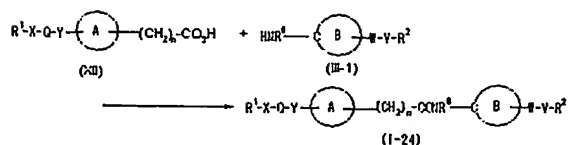
このようにして得られる化合物 (I-23) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

## 【0120】

式 (I) 中、Z が  $-(CH_2)_n-CONR^8-$  (記号は前記と同意義を示す) である化合物 (I-24) は例えば以下の P 法によって製造される。

## [P 法]

## 【化 4 2】



[式中の記号は前記と同意義を示す]

【0121】

本法では、化合物 (XII) と化合物 (III-1) とを反応させて化合物 (I-24) を製造する。本反応は、前記 F 法における工程 2 と同様に行われる。

このようにして得られる化合物 (I-24) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

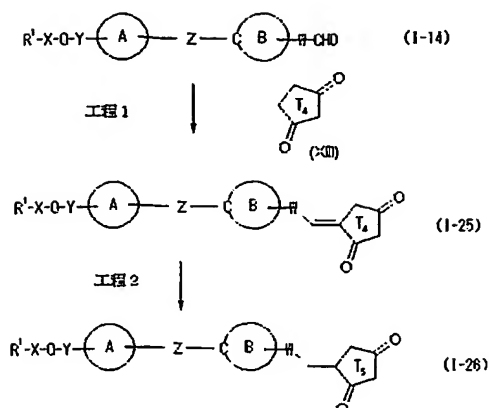
上記 P 法で原料化合物として用いられる化合物 (XII) および (III-1) は自体公知の方法にしたがって製造することができる。例えば、化合物 (XII) は、WO 99/58510 等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法によって製造することができる。一方、化合物 (III-1) は、ジャーナル オブ ヘテロサイクリック ケミストリー、27 巻、1805 頁 (1990 年) 等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法により製造することができる。

【0122】

式 (I) 中、V が結合手、かつ  $R^2$  が  $T_4$  ( $T_4$  はそれぞれ置換されていてもよいジオキソオキサゾリジニリデン、ジオキソチアゾリジニリデンまたはジオキイミダゾリジニリデンを示す) で置換されたメチルである化合物 (I-25) ; および V が結合手、かつ  $R^2$  が  $T_5$  ( $T_5$  はそれぞれ置換されていてもよいジオキソオキサゾリジニル、ジオキソチアゾリジニルまたはジオキイミダゾリジニルを示す) で置換されたメチルである化合物 (I-26) は、例えば、以下の Q 法により製造することができる。ここで、 $T_4$  および  $T_5$  における置換基としては、 $C_{1-6}$  アルキル基などが挙げられる。

[Q 法]

## 【化 4 3】



[式中の記号は前記と同意義を示す]

## 【0 1 2 3】

本法では、化合物 (I-14) と化合物 (XIII) とを反応させて化合物 (I-25) を製造し、該化合物 (I-25) を還元反応に付して化合物 (I-26) を製造する。

## (工程 1)

本工程では、化合物 (I-14) と化合物 (XIII) とを反応させて化合物 (I-25) を製造する。

本法は、自体公知の方法、例えば、ケミカル アンド ファーマスーティカル ブレタン (Chemical & Pharmaceutical Bulletin)、39 巻、1440 頁 (1991 年) 等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法により行うことができる。

このようにして得られる化合物 (I-25) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

また、化合物 (I-25) を単離せずに、化合物 (I-25) を含む反応混合物をそのまま、次の工程 2 の原料として用いてもよい。

## (工程 2)

本工程では、化合物 (I-25) を還元反応に付して化合物 (I-26) を製造する。本反応は、前記 E 法における工程 2 と同様にして行うことができる。

このようにして得られる化合物 (I-26) は、公知の分離精製手段、例えば濃

縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

上記Q法で原料化合物として用いられる化合物 (XIII) は、自体公知の方法に従って製造することができる。

#### 【0124】

式 (I) 中、Wが炭素数1ないし20の2価の炭化水素基、Vが結合手、かつR<sup>2</sup>がそれぞれ置換されていてもよいジオキソオキサゾリジニル、ジオキソチアゾリジニルまたはジオキイミダゾリジニルである化合物も、前記Q法と同様にして製造することができる。

#### 【0125】

前記の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシル基、水酸基、カルボニル基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、前記R<sup>5</sup>として例示したものが挙げられる。

#### 【0126】

カルボキシル基の保護基としては、例えば、C<sub>1</sub>—6アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル)、C<sub>7</sub>—11アラルキル基 (例、ベンジル)、フェニル基、トリチル基、シリル基 (例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル)、C<sub>2</sub>—6アルケニル基 (例、1-アリル) などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、C<sub>1</sub>—6アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ) またはニトロ基などで置換されていてもよい。

#### 【0127】

水酸基の保護基としては、前記R<sup>4</sup>として例示したものが挙げられる。

カルボニル基の保護基としては、例えば、環状アセタール (例、1,3-ジオキサン)、非環状アセタール (例、ジ-C<sub>1</sub>—6アルキルアセタール) などが挙げら

れる。

また、これらの保護基の除去方法は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley and Sons 刊 (1980) に記載の方法などに準じて行えばよい。例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド (例、トリメチルシリルヨージド、トリメチルシリルブロミドなど) などを使用する方法、還元法などが用いられる。

#### 【0128】

化合物 (I) が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉異性体を含む場合には、これらも化合物 (I) として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物 (I) に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も化合物 (I) に包含される。

光学異性体は自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。

#### 【0129】

光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

##### 1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物 (例えば、(+)-マンデル酸、(-)-マンデル酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-フェネチルアミン、(-)-1-フェネチルアミン、シンコニン、(-)-シンコニジン、ブルシンなど) と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

##### 2) キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム (キラルカラム) にかけて分



離する方法。例えば液体クロマトグラフィの場合、ENANTIO-OVM（トーソー社製）あるいは、ダイセル社製 CHIRAL シリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液（例、リン酸緩衝液）、有機溶媒（例、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミンなど）を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えばガスクロマトグラフィの場合、CP-Chirasil-DeX CB（ジーエルサイエンス社製）などのキラルカラムを使用して分離する。

#### 【0130】

##### 3) ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段（例えば、分別再結晶、クロマトグラフィ法等）などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、化合物（I）が分子内に水酸基または1，2級アミノを有する場合、該化合物と光学活性な有機酸（例えば、MTPA〔 $\alpha$ -メトキシ- $\alpha$ -(トリフルオロメチル)フェニル酢酸〕、（-）-メントキシ酢酸等）などとの縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーが得られる。一方、化合物（I）がカルボン酸基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

#### 【0131】

##### 【発明の実施の形態】

以下に、試験例、参考例、実施例および製剤例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

以下の参考例および実施例において、%は特記しない限り重量パーセントを示す。また、室温とは、1～30℃の温度を示す。

試験例中、化合物 A とは、5-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)エトキシ]ベンジル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンを、 $[^3\text{H}]$ -化合物 A とは、 $^3\text{H}$ で標識された化合物 A をそれぞれ示す。該化合物 A は、PPAR $\gamma$  に結合し、PPAR $\gamma$  を活性化する化合物である。

本願明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。

〔配列番号：1〕

参考例 1 a で用いられるプライマー XRA-U の塩基配列を示す。

〔配列番号：2〕

参考例 1 a で用いられるプライマー XRA-L の塩基配列を示す。

〔配列番号：3〕

参考例 2 a で用いられる PPRE-U の塩基配列を示す。

〔配列番号：4〕

参考例 2 a で用いられる PPRE-L の塩基配列を示す。

〔配列番号：5〕

参考例 2 a で用いられるプライマー TK-U の塩基配列を示す。

〔配列番号：6〕

参考例 2 a で用いられるプライマー TK-L の塩基配列を示す。

〔配列番号：7〕

参考例 3 a で用いられるプライマー PAG-U の塩基配列を示す。

〔配列番号：8〕

参考例 3 a で用いられるプライマー PAG-L の塩基配列を示す。

【0132】

#### 【実施例】

##### 試験例1 ヒトPPAR $\gamma$ 1 結合活性測定

参考例7aで調製した1.5 $\mu\text{g/ml}$ の全長hPPAR $\gamma$ 1を含む細胞抽出液、20nM  $[^3\text{H}]$ -化合物 A (16Ci/mmol) (アマシャムファルマシア) 及び被験化合物をTEGM buffer 中、4℃で16時間反応させた。反応液に、140 $\mu\text{l}$ のデキストラン(アマシャムファルマシア)とゼラチン(シグマ)でコートした活性炭(シグマ)を添加し、4℃で10分放置後、910xgで10分間、遠心分離した。遠心分離後、30 $\mu\text{l}$ の上清の放射活性を

Topcount (Packard)で測定した。

被験化合物の結合阻害活性は、20nM [ $^3\text{H}$ ]ー化合物 A のみ添加した測定値を100%、20nM [ $^3\text{H}$ ]ー化合物 A と100  $\mu\text{M}$  化合物 A を同時に添加した測定値を0%とした百分率で算出した。さらに、化合物濃度と百分率の値をPRISM3.0 (グラフパッド社)を用いて解析することにより、被験化合物のIC<sub>50</sub>値を算出した。結果を [表 1] に示す。

[表 1]

被検化合物 (実施例番号)	IC <sub>50</sub> (nM)
42	1100
72	770
75	660
76	190
77	79
100	210
116(E体)	39
150(E体)	50
145	80
146	68
156	7300
191	810
203	4.8
211	27
224	3.6
239	61
241	69
249	33
252	23

282	120
284	75
307	7.4
315	500

このように、本発明化合物は、優れた PPAR $\gamma$  結合活性を有する。

### 【0133】

#### 試験例2 ヒトPPAR $\gamma$ 1アンタゴニストアッセイによる化合物評価

10% ウシ胎児血清 (TRACE SCIENTIFIC社) を含むハムF12培地 (GIBCO社) で培養したPPAR $\gamma$ :RXR $\alpha$ :4ERPP/CHO-K1細胞 (参考例5aで取得) を96ウェルホワイトプレートへ $2 \times 10^4$  cells/wellとなるように播種し、37°C 5% CO<sub>2</sub>条件下で24時間培養した。培地を除去後、60  $\mu$ l の0.1%のBSA(脂肪酸不含) (和光純薬) を含むハムF12培地 (GIBCO社)、被験化合物20  $\mu$ l 及び刺激剤として終濃度10nM 化合物Aを20  $\mu$ l 添加し、37°C 5% CO<sub>2</sub>条件下で24時間培養した。培地を除去後、HBSS (HANKS' BALANCED SALT SOLUTION) (BIO WHITTAKER社) で2倍希釈したピッカジーンLT7.5 (和光純薬) を40  $\mu$ l 添加し、攪拌後、1420 ARVO Multilabel Counter (Wallac社) を用いて、ルシフェラーゼ活性を測定した。

10nM 化合物Aのルシフェラーゼ活性を0%、被験化合物無添加を100%とした百分率で被験化合物のルシフェラーゼ活性を阻害率として算出した。なお、被験化合物の濃度は、実施例42および315の化合物では $10^{-5}$  M、その他の被験化合物では $10^{-6}$  Mとした。結果を[表2]に示す。

[表2]

被検化合物 (実施例番号)	阻害率 (%)
42	50
72	62
75	70
76	63
77	51

100	74
116(E体)	97
150(E体)	82
145	96
146	111
156	66
191	79
203	111
211	110
224	112
239	116
241	113
249	108
252	111
282	69
284	107
307	108
315	112

このように、本発明化合物は、優れた  $PPAR\gamma-RXR\alpha$  ヘテロ二量体アンタゴニスト活性を有する。

#### 【0134】

参考例 1 a (ヒト  $RXR\alpha$  遺伝子のクローニング)

ヒト  $RXR\alpha$  遺伝子のクローニングは、腎臓 cDNA (東洋紡製、商品名: QUICK-Clone cDNA) を鋳型とし、マンゲルスドルフ・ディー・ジェイ (Mangelsdorf, D. J.) らが報告 [ネイチャー (Nature)、1990年、345 (6272) 巻、224-229頁] している  $RXR\alpha$  遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット

XRA-U: 5'-TTA GAA TTC GAC ATG GAC ACC AAA CAT TTC CTG-3' (配列番号: 1)

XRA-L: 5'-CCC CTC GAG CTA AGT CAT TTG GTG CGG CGC CTC-3' (配列番号: 2)

を用いたPCR法により行った。

PCR反応は、AmpliWax PCR Gem 100（宝酒造製）を用いたホット・スタート（Hot Start）法で行った。まず、 $10\times$ LA PCR Buffer  $2\mu\text{l}$ 、 $2.5\text{mM}$  dNTP 溶液  $3\mu\text{l}$ 、 $12.5\mu\text{M}$  プライマー溶液各  $2.5\mu\text{l}$ 、滅菌蒸留水  $10\mu\text{l}$  を混合して下層混液とした。また、鋳型としてヒト腎臓 cDNA ( $1\text{ng}/\text{ml}$ ) を  $1\mu\text{l}$ 、 $10\times$ LA PCR Buffer  $3\mu\text{l}$ 、 $2.5\text{mM}$  dNTP 溶液  $1\mu\text{l}$ 、TaKaRa LA Taq DNA polymerase（宝酒造製） $0.5\mu\text{l}$ 、滅菌蒸留水  $24.5\mu\text{l}$  を混合して上層混液とした。

上記した下層混液にAmpliWax PCR Gem 100（宝酒造製）を1個添加し、 $70^{\circ}\text{C}$ で5分間、氷中で5分間処理後、上層混液を加えPCRの反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー（パーキンエルマー社製、米国）にセットした後、 $95^{\circ}\text{C}$ で2分間処理した。さらに、 $95^{\circ}\text{C}$ で15秒間、 $68^{\circ}\text{C}$ で2分間のサイクルを35回繰り返した後、 $72^{\circ}\text{C}$ で8分間処理した。

得られたPCR産物をアガロースゲル（1%）電気泳動し、RXR $\alpha$  遺伝子を含む1.4 kbのDNA断片をゲルから回収した後、pT7 Blue-T vector（宝酒造製）に挿入し、プラスミド pTBT-hRXR $\alpha$  を得た。

### 【0135】

参考例 2 a（レポータープラスミドの作製）

アシル CoA オキシダーゼのPPAR応答性エレメント（PPRE）を含むDNA断片は、以下の5'末端リン酸化合成DNAを用いて作製した。

PPRE-U: 5'-pTCGACAGGGGACCAGGACAAAGGTCACGTTCCGGAG-3'（配列番号: 3）

PPRE-L: 5'-pTCGACTCCCGAACGTGACCTTTGTCTGGTCCCCTG-3'（配列番号: 4）

まず、PPRE-U、PPRE-Lをアニーリングした後、プラスミド pBlue Script SK+のSalI 部位に挿入した。挿入断片の塩基配列を決定することにより、PPREが4個タンデムに連結したプラスミド pBSS-PPRE4を選別した。

HSV チミジン・キナーゼ・ミニマム・プロモーター（Thymidine kinase minimum promoter）（TKプロモーター）領域のクローニングは、pRL-TK vector [プロメガ（Promega）社製、米国] を鋳型とし、ルッコウ・ビー（Luckow,

B) らが報告 [ヌクレイック・アシッズ・リサーチ (Nucleic Acids Res.) 1987 年、15 (13) 巻、5490頁] しているチミジン・キナーゼ (Thymidine kinase) 遺伝子のプロモーター領域の塩基配列を参考に作製したプライマーセット

TK-U: 5'-CCCAGATCTCCCCAGCGTCTTGTTCATTG-3' (配列番号: 5)

TK-L: 5'-TCACCATGGTCAAGCTTTTAAGCGGGTC-3' (配列番号: 6)

を用いたPCR法により行った。

PCR反応は、AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造製) を用いたホット・スタート (Hot Start) 法で行った。まず、10×LA PCR Buffer 2  $\mu$ l、2.5 mM dNTP 溶液 3  $\mu$ l、12.5  $\mu$ Mプライマー溶液各 2.5  $\mu$ l、滅菌蒸留水 10  $\mu$ l を混合して下層混液とした。また、鋳型として pRL-TK vector [プロメガ (Promega) 社製、米国] を 1  $\mu$ l、10×LA PCR Buffer 3  $\mu$ l、2.5 mM dNTP 溶液 1  $\mu$ l、TaKaRa LA Taq DNA polymerase (宝酒造製) 0.5  $\mu$ l、滅菌蒸留水 24.5  $\mu$ l を混合して上層混液とした。

上記した下層混液にAmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造製) を1個添加し、70℃で5分間、氷中で5分間処理後、上層混液を加えPCRの反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社製、米国) にセットした後、95℃で2分間処理した。さらに、95℃で15秒間、68℃で2分間のサイクルを35回繰り返した後、72℃で8分間処理した。

得られたPCR産物をアガロースゲル (1%) 電気泳動し、TKプロモーターを含む140bのDNA断片をゲルから回収した後、pT7 Blue-T vector (宝酒造製) に挿入した。このプラスミドから制限酵素 BglIII と NcoI で切断することにより得たTKプロモーターを含む断片をプラスミド pGL3-Basic vector [プロメガ (Promega) 社製、米国] のBglIII-NcoI 断片と連結してプラスミド pGL3-TKを作製した。

得られたプラスミド pGL3-TKのNheI-XhoI 断片 4.9kbとプラスミド pBSS-PPRE4のNheI-XhoI 断片 200b を連結することにより、プラスミド pGL3-4ERPP-TKを作製した。

このプラスミドpGL3-4ERPP-TKを BamHI (宝酒造製) で切断した後、T4 DNAポリメラーゼ (宝酒造製) 処理により末端平滑化してDNA断片

を得た。

一方、pGFP-C1 (東洋紡製) を Bsu36I (NEB) で切断した後、T4 DNAポリメラーゼ (宝酒造製) 処理により末端平滑化し、1.6 kbのDNA断片を得た。

両DNA断片を連結することにより、レポータープラスミド pGL3-4 ER PP-TK neo を構築した。

### 【0136】

#### 参考例 3 a (ヒト PPAR $\gamma$ 遺伝子のクローニング)

ヒト PPAR $\gamma$  遺伝子のクローニングは、心臓 cDNA (東洋紡製、商品名: QUICK-Clone cDNA) を鋳型とし、グリーン (Greene) らが報告 [ジーン・エクスプレッション (Gene Expr.)、1995年、4 (4-5) 巻、281-299頁] している PPAR $\gamma$  遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット  
PAG-U: 5'-GTG GGT ACC GAA ATG ACC ATG GTT GAC ACA GAG-3' (配列番号: 7)  
PAG-L: 5'-GGG GTC GAC CAG GAC TCT CTG CTA GTA CAA GTC-3' (配列番号: 8)  
を用いたPCR法により行った。

PCR反応は、AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造製) を用いたホット・スタート (Hot Start) 法で行った。まず、10×LA PCR Buffer 2  $\mu$ l、2.5 mM dNTP 溶液 3  $\mu$ l、12.5  $\mu$ Mプライマー溶液各 2.5  $\mu$ l、滅菌蒸留水 10  $\mu$ l を混合して下層混液とした。また、鋳型としてヒト心臓 cDNA (1 ng/ $\mu$ l) を 1  $\mu$ l、10×LA PCR Buffer 3  $\mu$ l、2.5 mM dNTP 溶液 1  $\mu$ l、TaKaRa LA Taq DNA polymerase (宝酒造製) 0.5  $\mu$ l、滅菌蒸留水 24.5  $\mu$ l を混合して上層混液とした。

上記した下層混液にAmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造製) を1個添加し、70℃で5分間、氷中で5分間処理後、上層混液を加えPCRの反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社製、米国) にセットした後、95℃で2分間処理した。さらに、95℃で15秒間、68℃で2分間のサイクルを35回繰り返した後、72℃で8分間処理した。

得られたPCR産物をアガロースゲル (1%) 電気泳動し、PPAR $\gamma$  遺伝子を含む1.4 kbのDNA断片をゲルから回収した後、pT7 Blue-T vector (宝



酒造製) に挿入し、プラスミド pTB T-hPPAR $\gamma$  を得た。

参考例 4 a (ヒト PPAR $\gamma$ 、RXR $\alpha$  発現用プラスミドの作製)

プラスミド pVgRXR [インビトロジェン (Invitrogen) 社製、米国] の 7.8 kb FspI-NotI断片と参考例 1 a で得られたプラスミド pTB T-hRXR $\alpha$  の RXR $\alpha$  遺伝子を含む 0.9 kb FspI-NotI断片を連結し、プラスミド pVgRXR 2 を作製した。次に、pVgRXR 2 を BstXI で切断した後、T4 DNA ポリメラーゼ (宝酒造製) 処理により末端平滑化した。ついで、KpnI で切断することにより、6.5 kb の DNA 断片を得た。

一方、参考例 3 a で得られたプラスミド pTB T-hPPAR $\gamma$  を Sal I で切断した後、T4 DNA ポリメラーゼ (宝酒造製) 処理により末端平滑化した。ついで、KpnI で切断することにより、1.4 kb のヒト PPAR $\gamma$  遺伝子を含む DNA 断片を得た。両 DNA 断片を連結することにより、プラスミド pVgRXR 2-hPPAR $\gamma$  を構築した。

#### 【0137】

参考例 5 a (ヒト PPAR $\gamma$ 、RXR $\alpha$  発現用プラスミドおよびレポータープラスミドの CHO-K1 細胞への導入と発現細胞の取得)

10%ウシ胎児血清 [ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製、米国] を含むハム F12 培地 [ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製、米国] を用いて 150cm<sup>2</sup> セルカルチャーフラスコ [コーニング コースター社 (Corning Costar Corporation) 製、米国] で生育させた CHO-K1 細胞を 0.5 g/L トリプシン-0.2 g/L EDTA (エチレンジアミン四酢酸) [ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製、米国] 処理により剥がした後、細胞を PBS (Phosphate-buffered saline) [ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製、米国] で洗浄して遠心分離 (1000 rpm, 5 分) し、PBS で懸濁した。次に、ジーンパルサー [バイオラッド社 (Bio-Rad Laboratories) 製、米国] を用いて、下記の条件に従って、DNA を細胞に導入した。

すなわち、0.4 cm ギャップのキュベットに、 $8 \times 10^6$  細胞と参考例 4 a で得られたプラスミド pVgRXR 2-hPPAR $\gamma$  10  $\mu$ g と参考例 2 a で得

られたレポータープラスミド pGL3-4ERPP-TK neo 10  $\mu$ g を加え、電圧 0.25 kV、キャパシタンス 960  $\mu$ F 下でエレクトロポレーションした。その後、細胞を 10% ウシ胎児血清を含む Ham F12 培地に移し、24 時間培養し、再び細胞を剥がして遠心分離し、次に、ジェネティシン [ライフテクノロジ社 (Life Technologies, Inc.) 製、米国] を 500  $\mu$ g/ml とゼオシン [インビトロジェン (Invitrogen) 社製、米国] を 250  $\mu$ g/ml になるように加えた 10% ウシ胎児血清を含む Ham F12 培地で懸濁し、104 細胞/ml となるように希釈して 96 ウェルプレート [コーニング コースター社 Corning Costar Corporation) 製、米国] に播種して、37°C の炭酸ガスインキュベーター中で培養することによりジェネティシン、ゼオシン耐性形質転換体を得た。

次に、得られた形質転換株を 24 ウェルプレート [コーニング コースター社 (Corning Costar Corporation) 製、米国] で培養した後、10  $\mu$ M 塩酸ピオグリタゾンの添加により、ルシフェラーゼが発現誘導される株、PPAR $\gamma$ :RXR $\alpha$ :4ERPP/CHO-K1 細胞を選択した。

#### 参考例 6 a (ヒト PPAR $\gamma$ 発現用プラスミドの作製)

プラスミド pMCMVneo の 5.6 kb KpnI-SalI 断片と参考例 3 a 記載のプラスミド pTBT-hPPAR $\gamma$  の hPPAR $\gamma$  遺伝子を含む 1.4 kb KpnI-SalI 断片を連結し、プラスミド pMCMVneo-hPPAR $\gamma$  を作製した。

#### 【0138】

#### 参考例 7 a COS-1 細胞によるヒト PPAR $\gamma$ 1 タンパク質の調製

150cm<sup>2</sup> tissue culture flask (コーニング社) に COS-1 細胞を 5x10<sup>6</sup> 個播種し、37°C 5% CO<sub>2</sub> 条件下で 24 時間培養した。トランスフェクションはリポフェクトアミン (GIBCO BRL) を用いて行った。すなわち、125  $\mu$ l のリポフェクトアミン、100  $\mu$ l の PLUS Reagent、15  $\mu$ g の hPPAR $\gamma$  発現プラスミド (参考例 6 a で得られたプラスミド pMCMVneo-hPPAR $\gamma$ ) を opti-MEM (GIBCO BRL) に混合してトランスフェクション混合液を作製した。COS-1 細胞に 25ml のトランスフェクション混合液を添加し、37°C、5% CO<sub>2</sub> 条件下で 3 時間培養した。次いで、活性炭 (シグマ) で処理した 10% FCS を含む DMEM 培地 (日研生物医学研究所) を 25ml 添加し、さらに、37°C、5% CO<sub>2</sub> 条件下で培養した。24 時間後、活性炭で処理した 5% FCS

を含むDMEM培地（日研生物医学研究所）50mlで置換し、さらに、37℃、5% CO<sub>2</sub>条件下で培養した。48時間後、トランスフェクションした細胞を回収し、TEG buffer (10 mM Tris-HCl (pH 7.2), 50 mM EDTA, 10% glycerol)で洗浄した。細胞は1 ml TEGM buffer (10 mM Tris-HCl (pH 7.2), 1 mM EDTA, 10% glycerol, 7  $\mu$ l/100ml  $\beta$ -mercaptoethanol, 10 mM Na molybdate, 1 mM dithiothreitol, 2 tablets/100ml Protease inhibitor Cocktail tablets (Boehringer Mannheim))に懸濁し、細胞溶解のために、液体窒素で凍結し、氷上で融解した。細胞の細片を取り除くため、抽出液は228,000 $\times$ g、4℃で、20 min遠心分離し、上清を使用するまで-80℃で保存した。

### 【0139】

#### 参考例 1

4-クロロメチル-2-(2-フリル)-1, 3-オキサゾール (10.0 g)、バニリン (8.29 g)、炭酸カリウム (7.53 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (100 mL) の混合物を80℃で15時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、析出した結晶をろ取して、4-{[2-(2-フリル)-1, 3-オキサゾール-4-イル] メトキシ}-3-メトキシベンズアルデヒドを褐色結晶として得た(14.90 g、収率91%)。ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点138~139℃。

#### 参考例 2

4-{[2-(2-フリル)-1, 3-オキサゾール-4-イル] メトキシ}-3-メトキシベンズアルデヒド (9.70 g) のテトラヒドロフラン (100 mL)-エタノール (50 mL) 溶液に、室温で水素化ホウ素ナトリウム (1.23 g) を徐々に加えた。室温で30分間かき混ぜた後、反応混合物に水を加え、析出した結晶をろ取して、(4-{[2-(2-フリル)-1, 3-オキサゾール-4-イル] メトキシ}-3-メトキシフェニル) メタノールを淡褐色結晶として得た (8.40 g、収率86%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点117~118℃。

#### 参考例 3

4-クロロメチル-2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール (22.3

g)、3-ヒドロキシベンジルアルコール (10.0 g)、炭酸カリウム (11.14 g) および N, N-ジメチルホルムアミド (200 mL) の混合物を 90℃ で 4 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1、v/v) で溶出し、(3-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}フェニル)メタノールを無色結晶として得た (12.75 g、収率 55%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 100~101℃。

#### 【0140】

##### 参考例 4

(3-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}フェニル)メタノール (8.0 g) とトルエン (100 mL) の混合物に、塩化チオニル (4.00 g) を加え、2 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に酢酸エチルを加え、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4、v/v) で溶出し、4-[ (3-クロロメチルフェノキシ)メチル]-2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾールを無色油状物として得た (8.40 g、収率 99%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.43 (3H, s), 4.56 (2H, s), 5.00 (2H, s), 6.51-6.54 (1H, m), 6.90-7.03 (4H, m), 7.19-7.32 (1H, m), 7.53-7.54 (1H, m)。

##### 参考例 5

4-クロロメチル-2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール (30.0 g)、3-エトキシ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド (22.9 g)、炭酸カリウム (21.01 g) および N, N-ジメチルホルムアミド (300 mL) の混合物を 90℃ で 2 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、析出した結晶をろ取して、3-エトキシ-4-[[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]ベンズアルデヒドを褐色結晶として得た (31.20 g、収率 69%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して淡黄色針状晶を得た。融点 1

59～160℃。

#### 参考例 6

3-エトキシ-4-[[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]ベンズアルデヒド (20.00 g) のテトラヒドロフラン (250 mL) -エタノール (100 mL) 溶液に、0℃で水素化ホウ素ナトリウム (2.31 g) を徐々に加えた。室温で1時間かき混ぜた後、反応混合物に水を加え、析出した結晶をろ取して、(3-エトキシ-4-[[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル)メタノールを淡黄色結晶として得た (18.80 g、収率93%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点141～142℃。

【0141】

#### 参考例 7

(3-エトキシ-4-[[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル)メタノール (10.0 g) とトルエン (100 mL) の混合物に、塩化チオニル (4.34 g) を加え、2時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に酢酸エチルを加えた。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、4-[(4-クロロメチル-3-エトキシフェノキシ)メチル]-2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾールを無色結晶として得た (9.70 g、収率92%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点145～146℃。

#### 参考例 8

4-クロロメチル-2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール (20.0 g)、3-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド (13.97 g)、炭酸カリウム (13.96 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (200 mL) の混合物を90℃で3時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、析出した結晶をろ取して、3-[[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]-4-メトキシベンズアルデヒドを無色結晶として得た (19.4 g、収率67%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点125～126℃。

## 参考例 9

3- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-4-メトキシベンズアルデヒド (14.0 g) のテトラヒドロフラン (100 mL) - エタノール (30 mL) 溶液に、0℃で水素化ホウ素ナトリウム (1.69 g) を徐々に加えた。室温で2時間かき混ぜた後、反応混合物に水を加え、析出した結晶をろ取して、(3- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-4-メトキシフェニル) メタノールを淡黄色結晶として得た (12.87 g、収率91%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点145~146℃。

【0142】

## 参考例 10

(3- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-4-メトキシフェニル) メタノール (7.0 g) とトルエン (150 mL) の混合物に、塩化チオニル (3.16 g) を加え、1時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に酢酸エチルを加えた。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、4-(5-クロロメチル-2-メトキシフェノキシ)メチル-2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾールを淡褐色結晶として得た (7.30 g、収率99%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点115~116℃。

## 参考例 11

4-クロロメチル-2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール (8.0 g)、3-クロロ-4-ヒドロキシ安息香酸エチル (7.38 g)、炭酸カリウム (5.09 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (200 mL) の混合物を90℃で2時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、析出した結晶をろ取して乾燥し、3-クロロ-4- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ} 安息香酸エチルを褐色結晶として得た (9.90 g、収率74%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点145~146℃。

## 参考例 12

3-クロロ-4- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ} 安息香酸エチル (9.50 g) のテトラヒドロフラン (200 mL) 溶液に、0℃で水素化リチウムアルミニウム (1.00 g) を加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物 (8.47 g) を加え、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮して、(3-クロロ-4- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ} フェニル) メタノールを無色結晶として得た (7.68 g、収率 91%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 143~144℃。

【0143】

## 参考例 13

(3-クロロ-4- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ} フェニル) メタノール (4.0 g) を 0℃で塩化チオニル (10 mL) に加え、2時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して 4-(2-クロロ-4-クロロメチルフェノキシ)メチル-2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾールを無色結晶として得た (3.96 g、収率 94%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色針状晶を得た。融点 103~104℃。

## 参考例 14

4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシベンズアルデヒド (27.30 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (300 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、5.28 g) を 0℃で加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物にクロロメチルメチルエーテル (16.10 g) を加え、室温でさらに15時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3, v/v) 溶出部から4-ベンジルオキシ-3-メトキシメトキシベンズアルデヒドを無色油状物と

して得た (32.60 g、収率100%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.53 (3H, s), 5.24 (2H, s), 5.28 (2H, s), 7.02 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.32-7.42 (5H, m), 7.48 (1H, dd, J=8.0, 2.0 Hz), 7.66 (1H, d, J=2.0 Hz), 9.83 (1H, s)。

#### 参考例 15

4-クロロメチル-2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール (13.12 g)、4-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシベンズアルデヒド (11.0 g)、炭酸カリウム (8.35 g) およびN, N-ジメチルホルムアミド (200 mL) の混合物を90℃で3時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、析出した結晶をろ取し、乾燥して、4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒドを淡褐色結晶として得た (16.11 g、収率78%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点102~103℃。

#### 【0144】

#### 参考例 16

4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド (15.50 g) のテトラヒドロフラン (100 mL)-エタノール (50 mL) 溶液に、0℃で水素化ホウ素ナトリウム (1.71 g) を徐々に加えた。室温で2時間かき混ぜた後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-(メトキシメトキシ)フェニル) メタノールを無色結晶として得た (14.11 g、収率91%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点92~93℃。

#### 参考例 17

4-クロロメチル-2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール (3.28 g)、3-ヒドロキシ-2-メトキシベンズアルデヒド (2.10 g)、炭酸カリウム (1.91 g) およびN, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物を90℃で2時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した



。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（1：2、v/v）で溶出し、4- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-2-メトキシベンズアルデヒドを無色結晶として得た（3.35 g、収率78%）。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点111~112℃。

#### 参考例 18

4- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-2-メトキシベンズアルデヒド（3.00 g）のテトラヒドロフラン（30 mL）-エタノール（10 mL）溶液に、0℃で水素化ホウ素ナトリウム（0.36 g）を徐々に加えた。室温で1時間かき混ぜた後、反応混合物に水を加え、析出した結晶をろ取して、（4- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-2-メトキシフェニル）メタノールを無色結晶として得た（2.91 g、収率96%）。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点117~118℃。

【0145】

#### 参考例 19

4-クロロメチル-2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール（4.62 g）、3-ブロモ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド（4.28 g）、炭酸カリウム（2.94 g）およびN,N-ジメチルホルムアミド（50 mL）の混合物を90℃で4時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、析出した結晶をろ取して、3-ブロモ-4- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}ベンズアルデヒドを淡褐色結晶として得た（5.20 g、収率67%）。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点146~147℃。

#### 参考例 20

3-ブロモ-4- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}ベンズアルデヒド（4.93 g）のテトラヒドロフラン（100 mL

) エタノール (50 mL) 溶液に、0℃で水素化ホウ素ナトリウム (0.51 g) を徐々に加えた。室温で2時間かき混ぜた後、反応混合物に水を加え、析出した結晶をろ取して、(3-ブロモ-4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}フェニル)メタノールを無色結晶として得た (4.40 g、収率89%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点141~142℃。

#### 参考例 2 1

(3-ブロモ-4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}フェニル)メタノール (4.20 g) を0℃で塩化チオニル (5 mL) に加え、2時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、4-{[2-ブロモ-4-(クロロメチル)フェノキシ]メチル}-2-(2-フリル)-5-メチルオキサゾールを淡黄色結晶として得た (3.82 g、収率87%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して淡黄色針状晶を得た。融点125~126℃。

【0146】

#### 参考例 2 2

4-クロロメチル-5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール (46.10 g)、(2,4-ジヒドロキシフェニル)(フェニル)メタノン (50.14 g)、炭酸カリウム (48.51 g) およびアセトン (700 mL) の混合物を20時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、4-(4-ベンゾイル-3-ヒドロキシフェノキシメチル)-5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾールを無色結晶として得た (49.6 g、収率55%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点115~116℃。

#### 参考例 2 3

4-(4-ベンゾイル-3-ヒドロキシフェノキシメチル)-5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール (54.93 g)、プロモ酢酸メチル (32.88 g

)、炭酸カリウム (19.76 g) および N, N-ジメチルホルムアミド (200 mL) の混合物を 90℃ で 15 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン (21.77 g)、およびトルエン (750 mL) の混合物を 20 時間共沸脱水しながら加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:8、v/v) で溶出し、6-[(5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]-3-フェニル-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸メチルを無色結晶として得た (34.36 g、収率 55%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 139~140℃。

#### 参考例 24

6-[(5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]-3-フェニル-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル (32.70 g) とテトラヒドロフラン (500 mL) の混合物に、水素化ジイソブチルアルミニウム (0.95Mヘキサン溶液、235 mL) を 0℃ で滴下した。反応混合物を 0℃ で 2 時間かき混ぜた後、硫酸ナトリウム・10水和物 (71.85 g) を加え、室温で 30 分間かき混ぜた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮して、{6-[(5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]-3-フェニル-1-ベンゾフラン-2-イル} メタノールを無色結晶として得た (27.80 g、収率 91%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 152~153℃。

#### 【0147】

#### 参考例 25

{6-[(5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]-3-フェニル-1-ベンゾフラン-2-イル} メタノール (1.50 g) を 0℃ で塩化チオニル (5 mL) に加え、1 時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮後、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、4- [(2-クロ

ロメチル-3-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル) オキシ]メチル}-5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾールを無色結晶として得た (1.43 g、収率 92%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 129~130℃。

#### 参考例 26

3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.30 g)、5%パラジウム炭素 (0.50 g) およびテトラヒドロフラン (10 mL) を水素雰囲気下常圧で接触還元した。触媒をろ過して除き、ろ液を濃縮して、3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドを無色結晶として得た (0.16 g、収率 76%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 196~197℃。

#### 参考例 27

4-メトキシメチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-5-カルバルデヒド (4.50 g)、1規定塩酸 (50 mL) およびテトラヒドロフラン (100 mL) の混合物を 15 時間加熱還流した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1、v/v) で溶出して、4-ヒドロキシメチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-5-カルバルデヒドを淡黄色結晶として得た (2.6 g、収率 70%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点 134~135℃。

【0148】

#### 参考例 28

4-ヒドロキシメチル-2-フェニルオキサゾール-5-カルバルデヒドを (0.25 g) のテトラヒドロフラン (5 mL) -エタノール (3 mL) 溶液に、0℃ で水素化ホウ素ナトリウム (0.04 g) を徐々に加えた。室温で 1 時間かき混ぜた後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、(4-メトキシメチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-5-イル)メタノールを無色結

晶として得た (0.19 g、収率 76%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 70~71℃。

#### 参考例 29

(4-メトキシメトキシメチル-2-フェニル-5-オキサゾリル)メタノール (5.0 g)、イミダゾール (2.87 g) および N, N-ジメチルホルムアミド (80 mL) の混合物に tert-ブチルジフェニルメチルシリルクロリド (7.17 g) を 0℃ で加え、室温で 15 時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4、v/v) で溶出して、5-tert-ブチルジフェニルシロキシメチル-4-メトキシメトキシメチル-2-フェニル-1,3-オキサゾールを無色油状物として得た (7.42 g、収率 76%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.06 (9H, s), 3.34 (3H, s), 4.37 (2H, s), 4.65 (2H, s), 4.80 (2H, s), 7.35-7.48 (9H, m), 7.69-7.75 (4H, m), 7.98-8.03 (2H, m)。

#### 参考例 30

3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (1.00 g)、メチレンジホスホン酸テトラエチル (1.15 g) および N, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.17 g) を 0℃ で加えた。反応混合物を室温で 15 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (3:1、v/v) で溶出して、(E)-2-(3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)エテニルホスホン酸ジエチルを無色結晶として得た (1.08 g、収率 73%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 89~90℃。

【0149】

#### 参考例 31

(E)-2-(3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)エテ

ニルホスホン酸ジエチル (0.89 g)、5%パラジウム炭素 (1.0 g) およびテトラヒドロフラン (50 mL) を水素雰囲気下常圧で接触還元した。触媒をろ過して除き、ろ液を濃縮して、2-(3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)エチルホスホン酸ジエチルを無色結晶として得た (0.54 g、収率 76%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 121~122℃。

#### 参考例 3 2

3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (2.50 g)、1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン (1.05 g)、ピペリジン (0.15 g) およびエタノール (80 mL) の混合物を 1 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、得られた結晶をエタノールで洗浄して、(5Z)-5-[(3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチレン]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンを黄色結晶として得た (2.97 g、収率 87%)。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶して黄色プリズム晶を得た。融点 > 300℃。

#### 参考例 3 3

(5Z)-5-[(3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチレン]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン (1.30 g) と N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.15 g) を 0℃ で加えた。反応混合物を 0℃ で 30 分間かき混ぜた後、反応混合物にヨウ化メチル (0.58 g) を加え、さらに室温で 4 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、析出した結晶をろ取して、(5Z)-5-[(3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチレン]-3-メチル-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンを黄色結晶として得た (1.30 g、収率 98%)。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶して黄色プリズム晶を得た。融点 226~227℃。

【0150】

#### 参考例 3 4

(5Z)-5-[(3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチレン]-3-メチル-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン (1.0 g)、5%パラジウム炭素 (1.0 g) およびテトラヒドロフラン (150 mL) を水素雰囲気下

、4. 8 kgf/cm<sup>2</sup>の圧力下で接触還元した。触媒をろ過して除き、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:6、v/v) で溶出して、5-[(3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-3-メチル-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンを無色結晶として得た (0.56 g、収率55%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点115~116℃。

#### 参考例 35

4-クロロメチル-1,3-オキサゾール塩酸塩 (5.16 g)、炭酸カリウム (4.19 g)、水 (60 mL) および酢酸エチル (60 mL) の混合物を15分間かき混ぜた。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物、トリフェニルホスフィン (7.95 g) およびアセトニトリル (200 mL) の混合物を15時間加熱還流した。反応混合物を冷却後、析出した結晶をジエチルエーテルで洗浄して、[(1,3-オキサゾール-4-イル)メチル]トリフェニルホスホニウムクロリドを無色結晶として得た (8.11 g、収率68%)。融点268~270℃。

#### 参考例 36

2-クロロメチルピリジン塩酸塩 (8.0 g)、炭酸カリウム (6.74 g)、水 (100 mL) および酢酸エチル (100 mL) の混合物を15分間かき混ぜた。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物、トリフェニルホスフィン (12.8 g) およびアセトニトリル (300 mL) の混合物を15時間加熱還流した。反応混合物を冷却後、析出した結晶をジエチルエーテルで洗浄して、[(2-ピリジル)メチル]トリフェニルホスホニウムクロリドを橙色結晶として得た (13.68 g、収率72%)。アセトニトリル-ジエチルエーテルから再結晶して橙色プリズム晶を得た。融点280~281℃。

【0151】

#### 参考例 37

4-ベンジルオキシ-3-メトキシメトキシベンズアルデヒド (32.60 g)、5%パラジウム炭素 (30.0 g) およびテトラヒドロフラン (500 mL) を

水素雰囲気下常圧で接触還元した。触媒をろ過して除き、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 3、v/v) で溶出して、4-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシベンズアルデヒドを無色油状物として得た (11.08 g、収率 51%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.54 (3H, s), 5.29 (2H, s), 6.50 (1H, brs), 7.07 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.51 (1H, dd, J=8.0, 1.8 Hz), 7.64 (1H, d, J=1.8 Hz), 9.83 (1H, s)。

#### 参考例 38

3-ヒドロキシベンズアルデヒド (25.31 g)、トリエチルアミン (23.07 g)、および酢酸エチル (500 mL) の混合物に、メタンスルホンクロリド (26.12 g) を 0℃ で加えた。反応混合物を室温で 15 時間かき混ぜた。反応混合物を、水、1 規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、メタンスルホン酸 3-ホルミルフェニルを淡黄色油状物として得た (41.40 g、収率 100%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.22 (3H, s), 7.53-7.67 (2H, m), 7.78-7.89 (2H, m), 10.03 (1H, s)。

#### 参考例 39

4-[(4-クロロメチル-2-メトキシフェノキシ)メチル]-2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール (2.53 g)、(4-エトキシカルボニル-3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル) 酢酸エチル (1.40 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.26 g) を室温で加えた。反応混合物を 90℃ で 2 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (3:1、v/v) 溶出部から、{4-エトキシカルボニル-3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-1-イル} 酢酸エチルを無色結晶として得た (1.60 g、収率 51%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 116~118℃。



## 【0152】

## 参考例 40

5-[(3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-3-メチル-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン (0.30 g) とアセトニトリル (10 mL) の混合物にヨウ化トリメチルシラン (0.46 g) を室温で加えた。反応混合物を室温で15時間かき混ぜた後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:3、v/v) で溶出して、5-[(3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンを無色結晶として得た (0.15 g、収率65%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点233~234℃。

## 参考例 41

3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (1.70 g)、[(1,3-チアゾール-4-イル)メチル]トリフェニルホスホニウムクロリド (3.64 g)、炭酸カリウム (1.27 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (100 mL) の混合物を室温で15時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3、v/v) で溶出して、4-{(Z)-2-[3-(ベンジルオキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エテニル}-1,3-チアゾールを無色油状物として得た (0.82 g、収率37%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.40 (2H, s), 6.41 (1H, d, J=12.8 Hz), 6.49 (1H, d, J=12.8 Hz), 7.17-7.53 (9H, m), 7.63-7.68 (2H, m), 8.90 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.97 (1H, s)。

また、続いて得られる溶出部から4-{(E)-2-[3-(ベンジルオキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エテニル}-1,3-チアゾールを無色結晶として得た (1.09 g、収率50%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色針状晶を得た。融点101~102℃。

## 参考例 4 2

4-[(E)-2-(3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)エテニル]-1,3-チアゾール (0.81 g)、5%パラジウム炭素 (0.80 g) およびテトラヒドロフラン (80 mL) を水素雰囲気下常圧で接触還元した。触媒をろ過して除き、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3、v/v) で溶出して、4-[2-(3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル]-1,3-チアゾールを無色油状物として得た (0.58 g、収率 70%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.89 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.13 (2H, t, J=7.5 Hz), 5.36 (2H, s), 6.90-6.91 (1H, m), 7.13-7.18 (1H, m), 7.30-7.56 (10H, m), 8.74-8.75 (1H, m)。

【0153】

## 参考例 4 3

4-[2-(3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル]-1,3-チアゾール (1.24 g) およびアセトニトリル (50 mL) の混合物にヨウ化トリメチルシラン (2.04 g) を室温で加えた。反応混合物を室温で 15 時間かき混ぜた後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2、v/v) で溶出して、1-フェニル-4-[2-(1,3-チアゾール-4-イル)エチル]-1H-ピラゾール 3-オールを無色結晶として得た (0.48 g、収率 52%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 152~153℃。

## 参考例 4 4

3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒド (2.0 g)、[(2-ピリジル)メチル]トリフェニルホスホニウムクロリド (4.21 g)、炭酸カリウム (1.49 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (150 mL) の混合物を室温で 15 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮

した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4、v/v) で溶出して、2-[(E)-2-(3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)エテニル]ピリジンを無色油状物として得た (2.52 g、収率74%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.31 (2H, s), 6.19 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=16.2 Hz), 7.11-7.18 (1H, m), 7.26-7.52 (12H, m), 7.59-7.67 (1H, m), 8.54-8.56 (1H, m)。

#### 参考例 45

2-[(E)-2-(3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)エテニル]ピリジン (2.52 g)、5%パラジウム炭素 (3.0 g) およびテトラヒドロフラン (200 mL) を水素雰囲気下常圧で接触還元した。触媒をろ過して除き、ろ液を濃縮して、1-フェニル-5-[(E)-2-ピリジン-2-イルエテニル]-1H-ピラゾール-3-オールを無色結晶として得た (1.50 g、収率80%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点167~168℃。

【0154】

#### 参考例 46

3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒド (0.62 g)、メチレンジホスホン酸テトラエチル (0.68 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.10 g) を室温で加えた。反応混合物を室温で2時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1、v/v) 溶出部から、(E)-2-(3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)エテニルホスホン酸ジエチルを無色油状物として得た (0.83 g、収率91%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.32 (6H, t, J=7.2 Hz), 4.08 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.10 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.29 (2H, s), 6.09-6.22 (2H, m), 7.23 (1H, dd, J=22.2, 17.4 Hz), 7.30-7.51 (10H, m)。

## 参考例 47

(E)-2-(3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル) エテニルホスホン酸ジエチル (0.82 g)、5%パラジウム炭素 (0.50 g) およびテトラヒドロフラン (50 mL) を水素雰囲気下常圧で接触還元した。触媒をろ過して除き、ろ液を濃縮して、(E)-2-(3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)エチルホスホン酸ジエチルを無色油状物として得た (0.63 g、収率 97%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.26 (6H, t, J=7.2 Hz), 1.85-2.03 (2H, m), 2.80-2.93 (2H, m), 4.01 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.05 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.61 (1H, s), 7.34-7.51 (5H, m)。

## 参考例 48

4-クロロメチル-2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール (7.13 g)、炭酸カリウム (3.84 g)、5-ホルミル-2-ヒドロキシ安息香酸メチル (5.0 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (100 mL) の混合物を 90℃ で 15 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、析出した結晶をろ取り、5-ホルミル-2-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}安息香酸メチルを淡褐色結晶として得た (8.67 g、91%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 121~122℃。

【0155】

## 参考例 49

5-ホルミル-2-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}安息香酸メチル (8.18 g) のテトラヒドロフラン (50 mL) - エタノール (50 mL) 溶液に、室温で水素化ホウ素ナトリウム (0.91 g) を徐々に加えた。2 時間かき混ぜた後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1、v/v) 溶出部から 2-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-5-ヒドロキシメチル安息香酸メチルを

淡黄色結晶として得た（6.53 g、収率79%）。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点131~132℃。

#### 参考例 50

2-[[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]-5-ヒドロキシメチル安息香酸メチル（2.50 g）とトルエン（100 mL）の混合物に、塩化チオニル（0.95 g）を加え、1時間加熱還流した。反応混合物を濃縮後、残留物に酢酸エチルを加え、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、5-クロロメチル-2-[[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]安息香酸メチルを無色結晶として得た（2.23 g、収率84%）。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点107~108℃。

#### 参考例 51

（4-トリフルオロメチルフェニル）ヒドラジン（13.37 g）、エトキシメチレンマロン酸ジエチル（15 mL）、ナトリウムエトキシド（20%エタノール溶液、75 mL）およびエタノール（1 L）の混合物を、窒素雰囲気下、室温で3時間かき混ぜた後、希塩酸を加えて酸性にした。反応混合物を濃縮後、酢酸エチルに溶解した。得られた酢酸エチル溶液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（1:4、v/v）溶出部から、3-ヒドロキシ-1-（4-トリフルオロメチル）フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル（13.11 g、収率60%）を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点190~191℃。

#### 【0156】

#### 参考例 52

エチルヒドラジンしゅう酸塩（5.0 g）、炭酸水素ナトリウム（5.60 g）、水（10 mL）およびエタノール（50 mL）の混合物を室温で15分かき混ぜた。反応混合物にベンズアルデヒド（3.53 g）を加え、さらに室温で1時間かき混ぜた。反応混合物にエトキシメチレンマロン酸ジエチル（7.91 g）を加え、2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、濃塩酸（3 mL）

を加えてさらに15時間加熱還流した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、1-エチル-3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルを淡黄色結晶として得た(1.72 g、収率28%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点109~110℃。

#### 参考例 5 3

ヒドラジノ酢酸エチル塩酸塩(15.5 g)、炭酸水素ナトリウム(8.40 g)、水(15 mL)およびエタノール(100 mL)の混合物を室温で30分間かき混ぜた。反応混合物にベンズアルデヒド(10.61 g)を加え、さらに1時間かき混ぜた後にエトキシメチレンマロン酸ジエチル(21.6 g)を加え、15時間加熱還流した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:3、v/v)で溶出して、[(2-ベンジリデン-1-(エトキシカルボニルメチル)ヒドラジノ)メチレン]マロン酸ジエチルを無色結晶として得た(8.75 g、収率23%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点105~106℃。

#### 参考例 5 4

[(2-ベンジリデン-1-(エトキシカルボニルメチル)ヒドラジノ)メチレン]マロン酸ジエチル(8.60 g)、濃塩酸(10 mL)およびエタノール(100 mL)の混合物を15時間加熱還流した。反応混合物を濃縮後、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、(4-エトキシカルボニル-3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸エチルを淡黄色結晶として得た(1.71 g、収率31%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点121~122℃。

【0157】

#### 参考例 5 5

ピペリジン-1-カルボチオアミド(1.0 g)、1,3-ジクロロ-2-プロパノン(0.91 g)およびエタノール(30 mL)の混合物を1時間加熱還流

した。反応混合物を濃縮後、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1:4、v/v) 溶出部から、1-(4-クロロメチル-1,3-チアゾール2-イル) ピペリジンを無色油状物として得た (1.00 g、収率 67%)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.64-1.69 (6H, m), 3.42-3.47 (4H, m), 4.47 (2H, d, J=0.8 Hz), 6.49 (1H, t, J=0.8 Hz)。

#### 参考例 56

1-(4-クロロメチル-1,3-チアゾール2-イル) ピペリジン (1.00 g)、炭酸カリウム (0.64 g)、バニリン (0.70 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) の混合物を 80℃ で 2 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1:1、v/v) 溶出部から、3-メトキシ-4-[(2-ピペリジン-1-イル-1,3-チアゾール-4-イル) メトキシ]ベンズアルデヒドを無色結晶として得た (1.34 g、88%)。酢酸エチルーヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 129~130℃。

#### 参考例 57

3-メトキシ-4-[(2-ピペリジン-1-イル-1,3-チアゾール-4-イル) メトキシ]ベンズアルデヒド (1.20 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) - エタノール (10 mL) 溶液に、室温で水素化ホウ素ナトリウム (0.14 g) を徐々に加えた。反応混合物を 2 時間かき混ぜた後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、3-メトキシ-4-[(2-ピペリジン-1-イル-1,3-チアゾール-4-イル) メトキシ]フェニルメタノールを無色油状物として得た (1.18 g、収率 98%)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.65-1.71 (7H, m), 3.42-3.45 (4H, m), 3.90 (3H, s), 4.62 (2H, d, J=5.8 Hz), 5.07 (2H, d, J=1.0 Hz), 6.80-6.95 (3H, m)。

【0158】

## 参考例 58

モルホリン-1-カルボチオアミド (1.50 g)、1,3-ジクロロ-2-プロパノン (1.37 g) およびエタノール (30 mL) の混合物を 1 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮後、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:3、v/v) 溶出部から、4-(4-クロロメチル-1,3-チアゾール-2-イル)モルホリンを無色結晶として得た (1.35 g、収率 60%)。融点 87~88℃。

## 参考例 59

4-(4-クロロメチル-1,3-チアゾール-2-イル)モルホリン (1.00 g)、炭酸カリウム (0.64 g)、バニリン (0.70 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) の混合物を 90℃ で 2 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、析出した結晶をろ取して、3-メトキシ-4-[(2-モルホリン-4-イル-1,3-チアゾール-4-イル)メトキシ]ベンズアルデヒドを無色結晶として得た (1.33 g、86%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 122~123℃。

## 参考例 60

3-メトキシ-4-[(2-モルホリン-4-イル-1,3-チアゾール-4-イル)メトキシ]ベンズアルデヒド (1.20 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) -エタノール (10 mL) 溶液に、室温で水素化ホウ素ナトリウム (0.14 g) を徐々に加えた。反応混合物を 2 時間かき混ぜた後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、{3-メトキシ-4-[(2-モルホリン-4-イル-1,3-チアゾール-4-イル)メトキシ]フェニル}メタノールを無色結晶として得た (1.03 g、収率 85%)。融点 94~95℃。

【0159】

## 参考例 61

ピペリジン-1-カルボチオアミド (3.00 g)、3-クロロ-2-ブタノン



(4.43 g) および 2-プロパノール (30 mL) の混合物を 15 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮後、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:6、v/v) 溶出部から、1-(4,5-ジメチル-1,3-チアゾール-2-イル) ピペリジンを無色油状物として得た (4.05 g、収率 99%)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.62–1.72 (6H, m), 2.12–2.14 (3H, m), 2.18–2.19 (3H, m), 3.33–3.36 (4H, m).

#### 参考例 6 2

1-(4,5-ジメチル-1,3-チアゾール-2-イル) ピペリジン (4.00 g) のアセトニトリル (100 mL) 溶液に、N-クロロコハク酸イミド (2.72 g) を室温で加え、同温で 15 時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮後、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:8、v/v) 溶出部から、1-(4-クロロメチル-5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル) ピペリジンを無色結晶として得た (0.67 g、収率 14%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色針状晶を得た。融点 79–80 °C。

#### 参考例 6 3

1-(4-クロロメチル-5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル) ピペリジン (0.57 g)、炭酸カリウム (0.35 g)、バニリン (0.38 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) の混合物を 80 °C で 2 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1、v/v) 溶出部から、3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-ピペリジン-1-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]メトキシ]ベンズアルデヒドを無色結晶として得た (0.61 g、収率 70%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 80–81 °C。

## 【0160】

## 参考例 6 4

3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-ピペリジン-1-イル-1,3-チアゾール-4-イル)メトキシ]ベンズアルデヒド (0.50 g) のテトラヒドロフラン (5 mL) - エタノール (5 mL) 溶液に、室温で水素化ホウ素ナトリウム (0.05 g) を徐々に加えた。1時間かき混ぜた後、反応混合物に水を加え、析出した結晶をろ取して、{3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-ピペリジン-1-イル-1,3-チアゾール-4-イル)メトキシ]フェニル}メタノールを無色結晶として得た (0.44 g、収率90%)。融点92~93℃。

## 参考例 6 5

3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.06 g)、3-クロロメチルピリジン塩酸塩 (2.79 g) とN,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、1.36 g) を0℃で加えた。反応混合物を室温で15時間かき混ぜた。反応混合物に飽和重曹水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (10:1、v/v) 溶出部から、3-(ピリジン-3-イルメトキシ)-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルを無色結晶として得た (1.23 g、収率53%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色針状晶を得た。融点120~121℃。

## 参考例 6 6

3-(ピリジン-3-イルメトキシ)-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.14 g)、5%パラジウム-炭素 (1.0 g) およびテトラヒドロフラン (100 mL) を水素雰囲気下かき混ぜ、接触還元した。ろ過により、パラジウム-炭素を除去した後、ろ液を濃縮し、3-ヒドロキシ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルを無色結晶として得た (0.62 g、収率74%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点148~149℃。

## 【0161】

## 参考例 67

2-ホルミル安息香酸メチル (7.40 g)、2,3-ブタンジオン-2-オキシム (4.56 g) および 4 規定塩化水素-酢酸エチル溶液 (100 mL) の混合物を室温で 2 日間かき混ぜた。反応混合物を濃縮後、残留物にジエチルエーテルを加え、残留物をデカンテーションして洗浄した。この残留物にテトラヒドロフラン (100 mL) を加え、さらに塩化チオニル (8.05 g) を加えて、2 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に酢酸エチルを加えた。酢酸エチル層を飽和重層水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4、v/v) 溶出部から、無色油状物を得た。得られた油状物、炭酸カリウム (0.90 g)、バニリン (0.99 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物を 90℃ で 2 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物に炭酸カリウム (0.90 g) とメタノール (50 mL) を加え、5 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、得られた残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、2- {4- [ (4-ホルミル-2-メトキシフェノキシ) メチル] -5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル} 安息香酸メチルを淡黄色結晶として得た (1.40 g、収率 8%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 129~130℃。

## 参考例 68

3- {4- [ (4-ヒドロキシメチル-2-メトキシフェノキシ) メチル] -5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル} 安息香酸メチル (1.50 g) とトルエン (100 mL) の混合物に、塩化チオニル (0.51 g) を加え、1 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に酢酸エチルを加えた。有機層を飽和重層水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、3- {4- [ (4-クロロメチル-2-メトキシフェノキシ) メチル] -5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル} 安息香酸メチルを無色結晶として得た (1.20 g、収率 76%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズ

ム晶を得た。融点 125 ~ 126℃。

#### 参考例 69

2- {4-[(4-ホルミル-2-メトキシフェノキシ)メチル]-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル} 安息香酸メチル (1.30 g) のテトラヒドロフラン (20 mL) - エタノール (10 mL) 溶液に、室温で水素化ホウ素ナトリウム (0.13 g) を徐々に加えた。2 時間かき混ぜた後、反応混合物に水を加え、析出した結晶をろ取して、2- {4-[(4-ヒドロキシメチル-2-メトキシフェノキシ)メチル]-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル} 安息香酸メチルを無色結晶として得た (1.20 g、収率 92%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 100 ~ 101℃。

#### 【0162】

#### 参考例 70

3-ホルミル安息香酸メチル (11.10 g)、2, 3-ブタンジオン-2-オキシム (6.84 g) および 4 規定塩化水素-酢酸エチル溶液 (100 mL) の混合物を、室温で 4 日間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄した。この結晶にテトラヒドロフラン (150 mL) を加えさらに塩化チオニル (12.06 g) を加え、3 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮後、残留物に飽和重層水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4、v/v) 溶出部から 3-(4-クロロメチル-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル) 安息香酸メチルを無色結晶として得た (9.88 g、55%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 119 ~ 120℃。

#### 参考例 71

3-(4-クロロメチル-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル) 安息香酸メチル (3.0 g)、炭酸カリウム (1.42 g)、バニリン (1.57 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物を 90℃ で 2 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、析出した結晶をろ取して、3- {4-[(4-ホルミル-2-メトキシフェノキシ)メチル]-5-メチル-1, 3-オキサ

ゾール-2-イル} 安息香酸メチルを無色結晶として得た (3.76 g、87%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 168~169℃。

#### 参考例 72

3-{4-[ (4-ホルミル-2-メトキシフェノキシ) メチル]-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル} 安息香酸メチル (3.60 g) のテトラヒドロフラン (100 mL)-エタノール (10 mL) 溶液に、室温で水素化ホウ素ナトリウム (0.36 g) を徐々に加えた。1時間かき混ぜた後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、3-{4-[ (4-ヒドロキシメチル-2-メトキシフェノキシ) メチル]-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル} 安息香酸メチルを無色結晶として得た (3.60 g、収率 100%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 141~142℃。

#### 【0163】

#### 参考例 73

4-ホルミル安息香酸メチル (1.63 g)、2, 3-ブタンジオン-2-オキシム (1.0 g) および 4 規定塩化水素-酢酸エチル溶液 (10 mL) の混合物を、室温で 4 日間かき混ぜた。反応混合物を濃縮後、得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄した。この結晶にテトラヒドロフラン (30 mL) を加え、さらに塩化チオニル (1.90 g) を加え、3 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮後、残留物に飽和重層水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3、v/v) 溶出部から 4-(4-クロロメチル-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル) 安息香酸メチルを無色結晶として得た (1.10 g、42%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 130~131℃。

#### 参考例 74

4-(4-クロロメチル-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル) 安息

香酸メチル (0.80 g)、炭酸カリウム (0.40 g)、バニリン (0.44 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) の混合物を 90℃ で 2 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、析出した結晶をろ取して、4- {4-[(4-ホルミル-2-メトキシフェノキシ)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル} 安息香酸メチルを無色結晶として得た (1.02 g、92%)。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 185~186℃。

#### 参考例 75

4- {4-[(4-ホルミル-2-メトキシフェノキシ)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル} 安息香酸メチル (0.92 g) のテトラヒドロフラン (20 mL)-エタノール (10 mL) 溶液に、室温で水素化ホウ素ナトリウム (0.09 g) を徐々に加えた。反応混合物を 1 時間かき混ぜた後、水を加え、析出した結晶をろ取して、4- {4-[(4-ヒドロキシメチル-2-メトキシフェノキシ)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル} 安息香酸メチルを無色結晶として得た (0.83 g、収率 90%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 170~171℃。

【0164】

#### 参考例 76

4-クロロメチル-5-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール (1.0 g)、炭酸カリウム (0.57 g)、バニリン (0.62 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) の混合物を 90℃ で 2 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、析出した結晶をろ取して、3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)メトキシ]ベンズアルデヒドを無色結晶として得た (1.28 g、92%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 133~134℃。

#### 参考例 77

3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)メトキシ]ベンズアルデヒド (1.15 g) のテトラヒドロフラン (10 mL)-エタノール (10 mL) 溶液に、室温で水素化ホウ素ナトリウム (0.1

3 g) を徐々に加えた。反応混合物を 2 時間かき混ぜた後、水を加え、析出した結晶をろ取して、3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)メトキシ]フェニルメタノールを無色結晶として得た (1.05 g、収率 91%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 134~135℃。

#### 参考例 78

(4-([2-(2-フリル)-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ)-3-メトキシフェニル)メタノール (5.0 g) を塩化チオニル (5 mL) へ 0℃で加え、室温で 30 分間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に酢酸エチルを加えた。酢酸エチル層を、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、4-[(4-クロロメチル-2-メトキシフェノキシ)メチル]-2-(2-フリル)-1, 3-オキサゾールを淡褐色結晶として得た (3.95 g、収率 74%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 123~124℃。

#### 【0165】

#### 参考例 79

5-クロロメチル-4-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール (2.30 g)、バニリン (1.49 g)、炭酸カリウム (1.35 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物を 90℃で 3 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、3-メトキシ-4-[(4-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-5-イル)メトキシ]ベンズアルデヒドを淡黄色結晶として得た (3.02 g、収率 91%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 118~119℃。

#### 参考例 80

3-メトキシ-4-[(4-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-5-イル)メトキシ]ベンズアルデヒド (2.80 g) のテトラヒドロフラン (50 mL)-エタノール (10 mL) 溶液に、室温で水素化ホウ素ナトリウム (0.31 g) を徐々に加えた。反応混合物を室温で 2 時間かき混ぜた後、水を加え、

析出した結晶をろ取して、{3-メトキシ-4-[(4-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-5-イル)メトキシ]フェニル}メタノールを無色結晶として得た(2.57 g、収率92%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点152~153℃。

#### 参考例 81

(3-メチル-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール(1.07 g)、バニリン(0.85 g)、トリブチルホスフィン(1.70 g)およびテトラヒドロフラン(100 mL)の混合物に、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(2.12 g)を室温で加え、15時間かき混ぜた。析出した結晶をろ過して除いた。ろ液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1、v/v)溶出部から、3-メトキシ-4-[(3-メチル-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-イル)メトキシ]ベンズアルデヒドを無色結晶として得た(1.40 g、収率77%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点141~142℃。

【0166】

#### 参考例 82

3-メトキシ-4-[(3-メチル-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-イル)メトキシ]ベンズアルデヒド(1.30 g)のテトラヒドロフラン(30 mL)-エタノール(10 mL)溶液に、室温で水素化ホウ素ナトリウム(0.15 g)を徐々に加えた。室温で1時間かき混ぜた後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(3:2、v/v)溶出部から、{3-メトキシ-4-[(3-メチル-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-イル)メトキシ]フェニル}メタノールを無色結晶として得た(0.90 g、収率69%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点135~136℃。

#### 参考例 83

1-メチル-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド(7.2



4 g) のテトラヒドロフラン (50 mL) - エタノール (10 mL) 溶液に、室温で水素化ホウ素ナトリウム (1.47 g) を徐々に加えた。室温で30分間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、析出した結晶をろ取して、(1-メチル-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル) メタノールを無色結晶として得た (5.71 g、収率78%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点191~192℃。

#### 参考例 84

(1-メチル-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル) メタノール (1.36 g)、塩化チオニル (940 mg) およびトルエン (100 mL) の混合物を2時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に酢酸エチルを加えた。酢酸エチル層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物、炭酸カリウム (1.00 g)、バニリン (1.10 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) の混合物を90℃で2時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1、v/v) 溶出部から、3-メトキシ-4-[(1-メチル-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル) メトキシ]ベンズアルデヒドを無色結晶として得た (1.05 g、収率45%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点128~129℃。

【0167】

#### 参考例 85

3-メトキシ-4-[(1-メチル-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル) メトキシ]ベンズアルデヒド (1.37 g) のテトラヒドロフラン (50 mL) - エタノール (10 mL) 溶液に、室温で水素化ホウ素ナトリウム (0.16 g) を徐々に加えた。室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、析出した結晶をろ取して、{3-メトキシ-4-[(1-メチル-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル) メトキシ]フェニル} メタノールを無色結晶として得た (1.15 g、収率85%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色針状

晶を得た。融点 126 ~ 127℃。

#### 参考例 86

ピリジン-3-カルバルデヒド (26.26 g)、2,3-ブタンジオン-2-オキシム (24.77 g) および 4 規定塩化水素-酢酸エチル溶液 (300 mL) の混合物を室温で 3 日間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄した。この結晶にテトラヒドロフラン (250 mL) を加え、さらに塩化チオニル (43.78 g) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液を加え、3 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に酢酸エチルを加えた。酢酸エチル層を飽和重層水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1、v/v) 溶出部から 3-(4-クロロメチル-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)ピリジンを無色結晶として得た (9.48 g、19%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 87 ~ 88℃。

#### 参考例 87

(3-4-クロロメチル-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)ピリジン (3.00 g)、炭酸カリウム (1.89 g)、バニリン (2.08 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物を 90℃ で 2 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (3:1、v/v) 溶出部から、3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-ピリジン-3-イル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンズアルデヒドを無色結晶として得た (3.61 g、81%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 164 ~ 165℃。

【0168】

#### 参考例 88

3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-ピリジン-3-イル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンズアルデヒド (3.26 g) のテトラヒドロフラン (50

mL) -エタノール (10 mL) 溶液に、室温で水素化ホウ素ナトリウム (0.38 g) を徐々に加えた。反応混合物を室温で30分間かき混ぜた後、水を加え、析出した結晶をろ取して、{3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-ピリジン-3-イル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェニル}メタノールを無色結晶として得た (3.00 g、収率91%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点117~118℃。

#### 参考例 89

メタンスルホン酸3-ホルミルフェニル (41.40 g)、2,3-ブタンジオン-2-オキシム (20.91 g) および4規定塩化水素-酢酸エチル溶液 (250 mL) の混合物を、室温で5日間かき混ぜた。反応混合物を濃縮後、残留物をジエチルエーテルでデカンテーションして洗浄した。得られた残留物にテトラヒドロフラン (300 mL) を加え、さらに塩化チオニル (37.00 g) を加え、3時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に酢酸エチルを加えた。酢酸エチル層を飽和重層水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3 から 1:1、v/v) 溶出部からメタンスルホン酸3-(4-クロロメチル-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)フェニルを無色結晶として得た (34.29 g、55%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点102~103℃。

#### 参考例 90

メタンスルホン酸3-(4-クロロメチル-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)フェニル (8.35 g)、炭酸カリウム (3.65 g)、バニリン (4.02 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (100 mL) の混合物を90℃で2時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、メタンスルホン酸3-{4-[(4-ホルミル-2-メトキシフェノキシ)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル}フェニルを無色結晶として得た (7.95 g、72%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点136~137℃。

## 【0169】

## 参考例 9 1

メタンスルホン酸3-[4-[(4-ホルミル-2-メトキシフェノキシ)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル}フェニル (3.0 g) のテトラヒドロフラン (50 mL) -エタノール (10 mL) 溶液に、室温で水素化ホウ素ナトリウム (0.38 g) を徐々に加えた。反応混合物を室温で1時間かき混ぜた後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、メタンスルホン酸3-[4-[(4-ヒドロキシメチル-2-メトキシフェノキシ)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル}フェニルを無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。(2.62 g、収率87%)。融点140~141℃。

## 参考例 9 2

3-[4-[(4-ヒドロキシメチル-2-メトキシフェノキシ)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル}フェニル (1.0 g) とトルエン (50 mL) の混合物に塩化チオニル (0.31 g) を加え、1時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に酢酸エチルを加えた。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、メタンスルホン酸3-[4-[(4-クロロメチル-2-メトキシフェノキシ)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル}フェニルを無色結晶として得た(0.94 g、収率90%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点112~114℃。

## 参考例 9 3

3-(4-クロロメチル-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)安息香酸メチル (2.0 g)、4-ヒドロキシベンズアルデヒド (0.87 g)、炭酸カリウム (0.98 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物を90℃で2時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、3-[4-[(4-ホルミルフェノキシ)メチル]-5-メチル-1,3-

オキサゾール-2-イル}安息香酸メチルを無色結晶として得た(2.33 g、収率94%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点103~104℃。

#### 【0170】

##### 参考例94

3-{4-[(4-ホルミルフェノキシ)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル}安息香酸メチル(2.12 g)のテトラヒドロフラン(30 mL)-エタノール(5 mL)溶液に、室温で水素化ホウ素ナトリウム(0.23 g)を徐々に加えた。反応混合物を室温で1時間かき混ぜた後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、3-(4-{[4-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]メチル}-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)安息香酸メチルを無色結晶として得た(1.93 g、収率91%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点105~106℃。

##### 参考例95

モルホリン-4-カルボチオアミド(15.40 g)、3-クロロ-2-ブタノン(22.38 g)および2-プロパノール(150 mL)の混合物を20時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に酢酸エチルを加えた。酢酸エチル層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、4-(4,5-ジメチル-1,3-チアゾール-2-イル)モルホリンを無色結晶として得た(17.50 g、収率84%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点122~123℃。

##### 参考例96

4-(4,5-ジメチル-1,3-チアゾール-2-イル)モルホリン(5.0 g)のアセトニトリル(100 mL)溶液に、N-クロロコハク酸イミド(3.36 g)を室温に加え、同温で1時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に酢酸エチルを加えた。酢酸エチル層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:3、v/v)溶出部から、4-(4

ークロロメチルー5-メチルー1, 3-チアゾール-2-イル)モルホリンを無色結晶として得た(2.06 g、35%)。酢酸エチルーヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点110~111℃。

#### 【0171】

##### 参考例 97

4-(4-クロロメチルー5-メチルー1, 3-チアゾール-2-イル)モルホリン(5.0 g)、バニリン(3.27 g)、炭酸カリウム(2.97 g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(100 mL)の混合物を90℃で3時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、析出した結晶をろ取して、3-メトキシ-4-[(5-メチルー2-モルホリン-4-イル-1, 3-チアゾール-4-イル)メトキシ]ベンズアルデヒドの結晶を得た(7.25 g、収率96%)。ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点127~128℃。

##### 参考例 98

3-メトキシ-4-[(5-メチルー2-モルホリン-4-イル-1, 3-チアゾール-4-イル)メトキシ]ベンズアルデヒド(7.00 g)のテトラヒドロフラン(100 mL)-エタノール(30 mL)溶液に、室温で水素化ホウ素ナトリウム(0.76 g)を徐々に加えた。反応混合物を室温で2時間かき混ぜた後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、{3-メトキシ-4-[(5-メチルー2-モルホリン-4-イル-1, 3-チアゾール-4-イル)メトキシ]フェニル}メタノールを無色結晶として得た(6.29 g、収率89%)。酢酸エチルーヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点121~122℃。

##### 参考例 99

5-ホルミル-2-フランカルボン酸エチル(5.33 g)、2, 3-ブタンジオン-2-オキシム(3.21 g)および4規定塩化水素-酢酸エチル溶液(100 mL)の混合物を、室温で3日間かき混ぜた。反応混合物を濃縮後、残留物にジエチルエーテルを加えて、析出する結晶をろ取した。得られた結晶、テトラヒドロフラン(100 mL)および塩化チオニル(5.66 g)の混合物を3時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に酢酸エチルを加えた。酢酸エチル層

を飽和重層水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4、v/v) 溶出部から、5- (4-クロロメチル-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル) -2-フランカルボン酸エチルを無色結晶として得た (2.60 g、収率30%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点117~118℃。

#### 【0172】

##### 参考例100

5- (4-クロロメチル-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル) -2-フランカルボン酸エチル (2.38 g)、バニリン (1.34 g)、炭酸カリウム (1.22 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物を90℃で2時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、析出した結晶をろ取して、5- {4- [2- (4-ホルミル-2-メトキシフェノキシ) メチル] -5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル} -2-フランカルボン酸エチルの結晶を得た (3.16 g、収率93%)。ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点163~164℃。

##### 参考例101

5- {4- [2- (4-ホルミル-2-メトキシフェノキシ) メチル] -5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル} -2-フランカルボン酸エチル (3.00 g) のテトラヒドロフラン (50 mL) -エタノール (10 mL) 溶液に、0℃で水素化ホウ素ナトリウム (300 mg) を徐々に加えた。反応混合物を室温で1時間かき混ぜた後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、5- {4- [(4-ヒドロキシメチル-2-メトキシフェノキシ) メチル] -5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル} -2-フランカルボン酸エチルを無色結晶として得た (2.85 g、収率94%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点105~106℃。

##### 参考例102

5- {4- [(4-ヒドロキシメチル-2-メトキシフェノキシ) メチル] -5

ーメチルー1, 3-オキサゾールー2-イル}ー2-フランカルボン酸エチル (2.70 g) とトルエン (100 mL) の混合物に、塩化チオニル (0.92 g) を加え、1時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に酢酸エチルを加えた。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、5- (4- { [ (4-クロロメチルー2-メトキシフェノキシ) メチル]ー5-メチルー1, 3-オキサゾールー2-イル}ー2-フランカルボン酸エチル (2.50 g、収率88%) を無色結晶として得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点132~133℃。

### 【0173】

#### 参考例103

3-ホルミルフェニル酢酸エチル (1.52 g)、2, 3-ブタンジオンー2-オキシム (0.80 g) および4規定塩化水素ー酢酸エチル溶液 (30 mL) の混合物を、室温で2日間かき混ぜた。反応混合物を濃縮後、残留物にジエチルエーテルを加えて、析出する結晶をろ取した。得られた結晶、テトラヒドロフラン (50 mL)、塩化チオニル (1.42 g) の混合物を1時間加熱還流した。反応混合物を濃縮後、残留物に飽和重層水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和重層水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1:6、v/v) 溶出部から、[4- (4-クロロメチルー5-メチルー1, 3-オキサゾールー2-イル) フェニル]酢酸エチルを無色結晶として得た (0.85 g、収率37%)。酢酸エチルーヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点87~88℃。

#### 参考例104

[4- (4-クロロメチルー5-メチルー1, 3-オキサゾールー2-イル) フェニル]酢酸エチル (0.76 g)、バニリン (0.38 g)、炭酸カリウム (0.35 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) の混合物を80℃で3時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、析出した結晶をろ取して、(4- {4- [ (4-ホルミルー2-メトキシフェノキシ) メチル]ー5-メチルー1, 3-オキサゾールー2-イル} フェニル) 酢酸エチルの結晶を得た (0.98 g、



収率 96%)。ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 151~152℃。

#### 参考例 105

4-{4-[ (4-ホルミル-2-メトキシフェノキシ) メチル]-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル} フェニル) 酢酸エチル (0.88 g) のテトラヒドロフラン (20 mL) -エタノール (2 mL) 溶液に、0℃で水素化ホウ素ナトリウム (0.040 g) を徐々に加えた。反応混合物を室温で1時間かき混ぜた後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、(4-{4-[ (4-ヒドロキシメチル-2-メトキシフェノキシ) メチル]-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル} フェニル) 酢酸エチルを無色結晶としてを得た (0.82 g、収率 95%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 97~98℃。

#### 【0174】

#### 参考例 106

(4-{4-[ (4-ヒドロキシメチル-2-メトキシフェノキシ) メチル]-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル} フェニル) 酢酸エチル (0.68 g) とトルエン (50 mL) の混合物に、塩化チオニル (0.23 g) を加え、1時間加熱還流した。反応混合物を濃縮後、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、(4-{4-[ (4-クロロメチル-2-メトキシフェノキシ) メチル]-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル} フェニル) 酢酸エチルを無色結晶として得た (0.58 g、収率 79%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 121~122℃。

#### 参考例 107

3-ホルミルフェニル酢酸メチル (16.20 g)、2, 3-ブタンジオン-2-オキシム (8.52 g) および 4 規定塩化水素-酢酸エチル溶液 (300 mL) の混合物を室温で2日間かき混ぜた。反応混合物を濃縮後、残留物にジエチルエーテルを加えて、析出する結晶をろ取した。得られた結晶、テトラヒドロフラン (300 mL) および塩化チオニル (14.99 g) の混合物を1時間加熱還流

した。反応混合物を濃縮後、残留物に飽和重層水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和重層水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1:6、v/v) 溶出部から、[3-(4-クロロメチル-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)フェニル]酢酸エチルを無色結晶として得た (11.77 g、収率48%)。酢酸エチルーヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点64~65℃。

#### 参考例 108

([3-(4-クロロメチル-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)フェニル]酢酸エチル (11.37 g)、バニリン (5.61 g)、炭酸カリウム (5.10 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (100 mL) の混合物を80℃で3時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、析出した結晶をろ取して、(3-{4-[ (4-ホルミル-2-メトキシフェノキシ)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル}フェニル)酢酸エチルの結晶を得た (14.11 g、収率93%)。ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点113~114℃。

#### 【0175】

#### 参考例 109

(3-{4-[ (4-ホルミル-2-メトキシフェノキシ)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル}フェニル)酢酸エチル (13.91 g) のテトラヒドロフラン (200 mL)-エタノール (20 mL) 溶液に、0℃で水素化ホウ素ナトリウム (640 mg) を徐々に加えた。室温で2時間かき混ぜた後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、(3-{4-[ (4-ヒドロキシメチル-2-メトキシフェノキシ)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル}フェニル)酢酸エチルを無色結晶としてを得た (13.20 g、収率94%)。酢酸エチルーヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点96~98℃。

#### 参考例 110

(3-{4-[ (4-ヒドロキシメチル-2-メトキシフェノキシ) メチル]-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル}フェニル) 酢酸エチル (7.50 g) とトルエン (300 mL) の混合物に、塩化チオニル (2.38 g) を加え、1時間加熱還流した。反応混合物を濃縮後、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、(3-{4-[ (4-クロロメチル-2-メトキシフェノキシ) メチル]-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル}フェニル) 酢酸エチルを無色結晶として得た (7.32 g、収率94%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点95~96℃。

#### 参考例 111

5-ホルミル-2-ヒドロキシ安息香酸メチル (21.76 g)、トリエチルアミン (13.46 g)、酢酸エチル (300 mL) の混合物に、メタンスルホニルクロリド (15.24 g) を0℃で滴下し、室温で3時間かき混ぜた。反応混合物を水、飽和重曹水、1規定塩酸、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、5-ホルミル-2-メタンスルホニルオキシ安息香酸メチルを無色油状物として得た (31.20 g、収率100%)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.36 (3H, s), 3.98 (3H, s), 7.63 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.08-8.14 (1H, m), 8.51 (1H, d, J=1.8Hz), 10.05 (1H, s)。

【0176】

#### 参考例 112

5-ホルミル-2-メタンスルホニルオキシ安息香酸メチル (31.20 g)、2, 3-ブタンジオン-2-オキシム (12.23 g) および4規定塩化水素-酢酸エチル溶液 (300 mL) の混合物を室温で2日間かき混ぜた。反応混合物を濃縮後、残留物にジエチルエーテルを加えて、析出する結晶をろ取した。得られた結晶、テトラヒドロフラン (300 mL) および塩化チオニル (21.65 g) の混合物を1時間加熱還流した。反応混合物を濃縮後、残留物に飽和重層水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和重層水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1、v/v) 溶出部から

、5-（4-クロロメチル-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル）-2-メタンスルホンルオキシ安息香酸メチルを無色結晶として得た（22.0 g、収率51%）。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点160~161℃。

#### 参考例113

5-（4-クロロメチル-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル）-2-メタンスルホンルオキシ安息香酸メチル（0.30 g）、バニリン（0.13 g）、炭酸カリウム（0.11 g）およびN,N-ジメチルホルムアミド（5 mL）の混合物を室温で4時間かき混ぜた。反応混合物に1規定塩酸を加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（2:3から3:2、v/v）で溶出し、5-{4-[（4-ホルミル-2-メトキシフェノキシ）メチル]-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル}-2-メタンスルホンルオキシ安息香酸メチルを淡黄色結晶として得た（0.12 g、収率30%）。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点150~151℃。

#### 参考例114

（5-{4-[（4-ホルミル-2-メトキシフェノキシ）メチル]-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル}-2-メタンスルホンルオキシ安息香酸メチル（5.70 g）のテトラヒドロフラン（100 mL）-エタノール（10 mL）溶液に、0℃で水素化ホウ素ナトリウム（0.23 g）を徐々に加えた。反応混合物を室温で2時間かき混ぜた後、希塩酸を加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（5:1、v/v）で溶出して、5-{4-[（4-ヒドロキシメチル-2-メトキシフェノキシ）メチル]-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル}-2-メタンスルホンルオキシ安息香酸メチルを無色結晶として得た（4.02 g、収率70%）。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点126~127℃。

## 【0177】

## 参考例 115

5- {4- [(4-ヒドロキシメチル-2-メトキシフェノキシ) メチル] -5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル} -2-メタンスルホンルオキシ安息香酸メチル (0.20 g) とトルエン (10 mL) の混合物に、塩化チオニル (0.055 g) を加え、1時間加熱還流した。反応混合物を濃縮後、残留物に酢酸エチルを加えた。酢酸エチル層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、5- {4- [(4-クロロメチル-2-メトキシフェノキシ) メチル] -5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル} -2-メタンスルホンルオキシ安息香酸メチル (0.14 g、収率 67%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 146~147℃。

## 参考例 116

プロピオンアミド (25.34 g) および 1, 3-ジクロロ-2-プロパノン (22.09 g) の混合物を 130℃ で 2 時間かきまぜた。反応混合物に、炭酸カリウム水溶液を加えて塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4、v/v) 溶出部から、4-クロロメチル-2-エチル-1, 3-オキサゾールの混合物を得、さらに減圧蒸留して精製し、4-クロロメチル-2-エチル-1, 3-オキサゾールを無色油状物として得た (2.90 g、収率 11%)。沸点 52~54℃ (2.6 mmHg)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.34 (3H, t, J=7.6 Hz), 2.80 (2H, q, J=7.6 Hz), 4.49 (2H, d, J=0.8 Hz), 7.54-7.55 (1H, m)。

## 参考例 117

4-クロロメチル-2-エチル-1, 3-オキサゾール (2.90 g)、トリフェニルホスフィン (5.22 g) およびアセトニトリル (100 mL) の混合物を 15 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮後、析出した結晶をジエチルエーテルで洗浄して、[(2-エチル-1, 3-オキサゾール-4-イル) メチル] トリフェニルホス

ホニウムクロリドを無色結晶(6.57 g、収率81%)として得た。アセトニトリル-ジエチルエーテルから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点223~224℃。

【0178】

参考例118

4-(4-クロロメチル-5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)モルホリン(1.00 g)、トリフェニルホスフィン(1.13 g)およびアセトニトリル(50 mL)の混合物を15時間加熱還流した。反応混合物を濃縮後、析出した結晶をアセトニトリルとジエチルエーテルで洗浄して、(5-メチル-2-モルホリン-4-イル-1,3-チアゾール-4-イル)トリフェニルホスホニウムクロリドを淡黄色結晶(1.93 g、収率91%)として得た。アセトニトリル-ジエチルエーテルから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点242~243℃。

参考例119

2-メチルプロパンチオアミド(5.20 g)、1,3-ジクロロ-2-プロパノン(7.03 g)およびエタノール(100 mL)の混合物を2時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に酢酸エチルを加えた。酢酸エチル層を飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:20、v/v)溶出部から、4-クロロメチル-2-イソプロピル-1,3-チアゾールを無色油状物として得た(6.33 g、収率72%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.40 (6H, t, J=7.0 Hz), 3.22-3.44 (1H, m), 4.68 (2H, s), 7.17 (1H, s)。

参考例120

4-クロロメチル-2-イソプロピル-1,3-チアゾール(6.30 g)、トリフェニルホスフィン(9.42 g)およびアセトニトリル(200 mL)の混合物を15時間加熱還流した。反応混合物を濃縮後、析出した結晶をジエチルエーテルで洗浄して、[(2-イソプロピル-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]トリフェニルホスホニウムクロリドを無色結晶(13.21 g、収率84%)として得た。アセトニトリル-ジエチルエーテルから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点

246～247℃。

【0179】

参考例 121

4-オキソブテン酸エチル (25.31g)、2,3-ブタンジオン-2-オキシム (20.02g) および 4 規定塩化水素-酢酸エチル溶液 (300 mL) の混合物を室温で 4 日間かき混ぜた。反応混合物を濃縮後、残留物にジエチルエーテルを加え、残留物をデカンテーションして洗浄した。残留物にテトラヒドロフラン (300 mL) を加え、さらに塩化チオニル (35.33g) を加え、2 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮後、残留物に酢酸エチルを加えた。酢酸エチル層を飽和重層水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:8、v/v) 溶出部から、(2E)-3-(4-クロロメチル-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)-2-プロペン酸エチルを無色結晶として得た (24.98g、収率 55%)。ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶として得た。融点 53～54℃。

参考例 122

(2E)-3-(4-クロロメチル-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)-2-プロペン酸エチル (11.62g)、バニリン (7.70g)、炭酸カリウム (6.99g) および N,N-ジメチルホルムアミド (200 mL) の混合物を室温で 15 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、(2E)-3-{4[(4-ホルミル-2-メトキシフェノキシ)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル}-2-プロペン酸エチルの結晶を得た (12.15g、収率 70%)。ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 117～118℃。

参考例 123

(2E)-3-{4[(4-ホルミル-2-メトキシフェノキシ)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル}-2-プロペン酸エチル (11.94g) のテトラヒドロフラン (200 mL)-エタノール (20 mL) 溶液に、0℃で

水素化ホウ素ナトリウム (650 mg) を徐々に加えた。反応混合物を 1 時間かき混ぜた後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、(2E)-3-{4[(4-ヒドロキシメチル-2-メトキシフェノキシ)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル}-2-プロペン酸エチルの結晶 (11.0 g、収率 92%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 96~97℃。

【0180】

参考例 124

(2E)-3-{4[(4-ヒドロキシメチル-2-メトキシフェノキシ)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル}-2-プロペン酸エチル (5.0 g) とトルエン (100 mL) の混合物に塩化チオニル (1.88 g) を加え、1 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮後、残留物に酢酸エチルを加えた。酢酸エチル層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、(2E)-3-{4[(4-クロロメチル-2-メトキシフェノキシ)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル}-2-プロペン酸エチル (4.69 g、収率 89%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 107~108℃。

参考例 125

(2E)-3-{4[(4-ヒドロキシメチル-2-メトキシフェノキシ)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル}-2-プロペン酸エチル (4.0 g)、5%パラジウム-炭素 (2.0 g)、およびテトラヒドロフラン (200 mL) を、水素雰囲気下、室温でかき混ぜながら接触還元した。パラジウム-炭素をろ過により除去した後、ろ液を濃縮して、3-{4[(4-ヒドロキシメチル-2-メトキシフェノキシ)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル}-2-プロピオン酸エチルを無色油状物として得た。(4.01 g、収率 100%)。

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 1.26 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.29 (3H, s), 2.74-2.83 (2H, m), 2.99-3.06 (2H, m), 3.86 (3H, s), 4.16 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.63 (2H, s), 4.91 (2H, s), 6.82-6.99 (3H, m)。



## 参考例 126

3- $\{4[(4\text{-ヒドロキシメチル}-2\text{-メトキシフェノキシ})\text{メチル}]-5\text{-メチル}-1, 3\text{-オキサゾール}-2\text{-イル}\}-2\text{-プロピオン酸エチル}$  (4.0 g) とトルエン (100 mL) の混合物に塩化チオニル (1.49 g) を加え、1時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に酢酸エチルを加えた。酢酸エチル層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、3- $\{4[(4\text{-クロロメチル}-2\text{-メトキシフェノキシ})\text{メチル}]-5\text{-メチル}-1, 3\text{-オキサゾール}-2\text{-イル}\}-2\text{-プロピオン酸エチル}$  (3.23 g、収率 77%) を淡黄色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 89~91℃。

【0181】

## 参考例 127

3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (7.76 g)、臭化ベンジル (3.97 mL)、炭酸カリウム (6.91 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (75 mL) の混合物を 50℃ で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を、希塩酸、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1、v/v) 溶出部から 3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (8.29 g、収率 77%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 113~114℃。

## 参考例 128

3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (8.06 g) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に、0℃ で水素化リチウムアルミニウム (0.95 g) を加えた後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム 10 水和物 (8.06 g) を加えた後、室温で 1 時間かき混ぜた。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から (3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) メタノール (5.91 g、収率

84%)を無色結晶として得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点 93~94℃。

#### 参考例 129

(3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール(5.61g)、活性二酸化マンガン(15.00g)およびテトラヒドロフラン(75mL)の混合物を室温で終夜かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(2:1、v/v)溶出部から3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド(5.03g、収率90%)を無色結晶として得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。融点153~154℃。

#### 【0182】

#### 参考例 130

3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(33.00g)、ヨウ化メチル(8.5mL)、炭酸カリウム(18.88g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(300mL)の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:4、v/v)溶出部から3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル(33.48g、収率97%)を無色結晶として得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点53~54℃。

#### 参考例 131

3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル(14.53g)およびテトラヒドロフラン(300mL)の混合物に、水素化アルミニウムリチウム(1.79g)を0℃でゆっくりと加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物(15.20g)を0℃でゆっくりと加えた後、室温で30分間かき混ぜた。不溶物をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し

、酢酸エチルーヘキサン（1：2、v/v）溶出部から、（3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル）メタノール（11.65 g、収率 88%）を無色結晶として得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点 87～88℃。

#### 参考例 132

（3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル）メタノール（11.20 g）、活性二酸化マンガン（30.00 g）およびテトラヒドロフラン（300 mL）の混合物を、室温で終夜かき混ぜた。不溶物をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン（1：2、v/v）溶出部から、3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒド（10.10 g、収率 91%）を淡黄色油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.31 (2H, s), 6.51 (1H, s), 7.32–7.52 (10H, m), 9.78 (1H, s)。

#### 【0183】

#### 参考例 133

3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル（15.00 g）、5%パラジウム-炭素（10.92 g）およびテトラヒドロフラン（200 mL）の混合物を水素雰囲気下、室温で、1時間かき混ぜた。パラジウム-炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン（1：2、v/v）溶出部から、3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル（10.30 g、収率 97%）を無色結晶として得た。テトラヒドロフラン-イソプロピルエーテルから再結晶した。融点 227～228℃。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.77 (3H, s), 6.32 (1H, s), 7.35–7.54 (5H, m), 10.77 (1H, br s)。

#### 参考例 134

3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル（5.60 g）、4-（4-クロロメチル-2-メトキシフェノキシメチル）-2-

(2-フリル)-5-メチルオキサゾール (9.45 g)、炭酸カリウム (3.55 g) および N, N-ジメチルホルムアミド (200 mL) の混合物を 90℃ で 15 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた無色結晶をろ取して、3-(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イルメトキシ]-3-メトキシベンジル} オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチルを得た (12.40 g、収率 94%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 146~147℃。

#### 参考例 135

3-(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イルメトキシ]-3-メトキシベンジル} オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル (12.10 g) のテトラヒドロフラン (300 mL) 溶液に、0℃ で水素化リチウムアルミニウム (890 mg) を加えた後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム 10 水和物 (7.57 g) を加えた後、室温で 1 時間かき混ぜた。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。得られた無色結晶をろ取して、[3-(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イルメトキシ]-3-メトキシベンジル} オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル] メタノールを得た (11.19 g、収率 98%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 106~107℃。

#### 【0184】

#### 参考例 136

{3-(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イルメトキシ]-3-メトキシベンジル} オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル} メタノール (9.50 g)、活性二酸化マンガ (30.00 g) およびテトラヒドロフラン (300 mL) の混合物を室温で 15 時間かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1、v/v) 溶出部から 3-(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキ

サゾール-4-イルメトキシ}-3-メトキシベンジル} オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒドを無色結晶として得た (7.27 g、収率 77%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 103~104℃。

#### 参考例 137

tert-ブトキシカリウム (1.46 g) およびジメトキシエタン (50 mL) の混合物に、p-トルエンスルホンルメチルイソシアニド (1.33 g) のジメトキシエタン (50 mL) 溶液を -78℃ で加え、5 分間かき混ぜた後、3-(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イルメトキシ]-3-メトキシベンジル} オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒド (3.00 g) のジメトキシエタン (50 mL) 溶液を加えた。得られる混合液を同温で 1 時間かき混ぜた後、室温まで昇温しながら 1 時間かき混ぜた。得られる混合液にメタノール (50 mL) を加え、2 時間還流した。反応液を冷却後、飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1、v/v) 溶出部から [3-(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イルメトキシ]-3-メトキシベンジル} オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル] アセトニトリルを無色結晶として得た (0.045 g、収率 15%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 141~142℃。

#### 参考例 138

5-{2-[4-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシフェニル]エチル}-4-メトキシメトキシメチル-2-フェニルオキサゾール (3.80 g)、10% 硫酸 (10 mL) およびテトラヒドロフラン (100 mL) の混合物を 2 時間還流した後、濃縮した。残留物に酢酸エチルを注ぎ、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2、v/v) 溶出部から、(5-{2-[4-(5-メチル-2-フェニル-1,3-

オキサゾール-4-イル) メトキシフェニル] エチル} -2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル) メタノールを無色結晶として得た (2.03 g、収率 59%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 142~143℃。

#### 【0185】

##### 参考例 139

(5- {2- [4- (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル) メトキシフェニル] エチル} -2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル) メタノール (1.00 g) および塩化チオニル (2 mL) の混合物を 0℃で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮後、残留物に酢酸エチルを注いだ。酢酸エチル層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物、シアン化ナトリウム (0.21 g) およびジメチルスルホキシド (20 mL) の混合物を室温で 15 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2、v/v) 溶出部から、(5- {2- [4- (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル) メトキシフェニル] エチル} -2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル) アセトニトリル (0.56 g、収率 56%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 97~98℃。

##### 参考例 140

(5- {2- [4- (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル) メトキシフェニル] エチル} -2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル) メタノール (0.78 g) および塩化チオニル (2 mL) の混合物を 0℃で 30 分間かき混ぜた。反応混合物を濃縮後、残留物に酢酸エチルを注いだ。酢酸エチル層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、マロン酸ジエチル (1.36 g)、水素化ナトリウム (60%、油性、0.33 g) およびテトラヒドロフラン (30 mL) の混合物を 0℃で加え、室温で 15 時間かき混ぜた後、1 時間還流した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した

。有機層を希塩酸、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:6、v/v) 溶出部から、2-エトキシカルボニル-3-(5-{2-[4-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシフェニル]エチル}-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)プロピオン酸エチル (0.55 g、収率 53%) を無色油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.23(6H, t, J=7.0 Hz), 2.43(3H, s), 2.86-2.99(6H, m), 3.82(1H, t, J=7.6 Hz), 4.18(4H, q, J=7.0 Hz), 4.97(2H, s), 6.92-6.97(2H, m), 7.11-7.15(2H, m), 7.40-7.45(6H, m), 7.93-8.05(4H, m)。

#### 参考例 141

4-メトキシメトキシメチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-5-カルバルデヒド (3.00 g)、4-ベンジルオキシベンジルトリフェニルホスホニウムクロリド (6.58 g)、炭酸カリウム (1.84 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物を室温で 15 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4、v/v) 溶出部から無色油状物を得た。得られた無色油状物、5%パラジウム-炭素 (5.00 g) およびテトラヒドロフラン (200 mL) の混合物を、水素雰囲気下、室温で 3 時間かき混ぜた。パラジウム-炭素をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。得られた結晶をろ取して、5-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-メトキシメトキシメチル-2-フェニル-1,3-オキサゾールを得た (3.24 g、収率 79%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 102~103℃。

#### 【0186】

#### 参考例 142

5-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-メトキシメトキシメチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール (3.12 g)、4-クロロメチル-5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール (2.28 g)、炭酸カリウム

(1.27 g) および N, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物を 90℃ で 15 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3, v/v) 溶出部から、5- {2- [4- (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル) メトキシフェニル] エチル} -4-メトキシメチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾールを無色結晶として得た (4.70 g、収率 85%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 124~125℃。

#### 参考例 143

3-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (17.2 g) のテトラヒドロフラン溶液 (70 mL) を、水素化リチウムアルミニウム (3.39 g) とテトラヒドロフラン (130 mL) の混合物に氷浴上で滴下した。反応混合物を 2 時間加熱還流した。この反応液に氷浴上かき混ぜながら硫酸ナトリウム 10 水和物を少量ずつ泡が消失するまで加え、さらにテトラヒドロフラン (50 mL) を加えた。反応液をさらに 2 時間かき混ぜた後、ろ過し、ろ液を濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶して、(3-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノールを淡黄色結晶として得た (10.02 g、収率 82%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 127~128℃。

#### 参考例 144

(3-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール (12.29 g)、活性二酸化マンガン (35 g) およびテトラヒドロフラン (200 mL) の混合物を室温で 16 時間かき混ぜた。反応液をろ過し、ろ液を濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶して 3-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドを淡黄色結晶として得た (10.02 g、収率 82%)。融点 129~130℃。

【0187】

#### 参考例 145



(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)酢酸 (15.00 g)、濃硫酸 (5 mL) および無水エタノール (100 mL) の混合物を17時間加熱還流した。反応混合物を減圧下で濃縮後、残留物を酢酸エチルに溶解した。酢酸エチル溶液を蒸留水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:9 から 7:3、v/v) で溶出して、(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)酢酸エチルを無色油状物として得た (14.55 g、収率90%)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.26 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.54 (2H, s), 3.89 (3H, s), 4.15 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.57 (1H, s), 6.74-6.89 (3H, m)。

#### 参考例 146

(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)酢酸エチル (7.00 g)、炭酸カリウム (5.43 g) および N, N-ジメチルホルムアミド (100 mL) の混合物に 4-クロロメチル-2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール (7.77 g) をかき混ぜながら加え、80℃で終夜かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を蒸留水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4、v/v) 溶出部から (4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシフェニル)酢酸エチルを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して白色結晶 (8.22 g、収率56%) を得た。融点 106~107℃。

#### 参考例 147

(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシフェニル)酢酸エチル (6.19 g) を 0.25 規定の水酸化カリウム混合溶液 (水酸化カリウム 7.01 g / メタノール 125 mL / テトラヒドロフラン 354 mL / 蒸留水 21 mL) に溶解し、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物に塩酸を添加して酸性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を蒸留水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をエタノールジイソプロピルエーテルから再結晶して、(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシフェニル)酢酸を白

色固体として得た (5.43 g、収率95%)。融点162~164℃。

【0188】

参考例148

4-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸エチル (15.00 g)、炭酸カリウム (11.63 g) およびN, N-ジメチルホルムアミド (200 mL) の混合物に、4-クロロメチル-5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール (17.45 g) をかき混ぜながら加え、80℃で終夜かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を蒸留水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4、v/v) 溶出部から3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]安息香酸エチルを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して淡褐色固体 (25.45 g、収率91%) を得た。融点103~104℃。

参考例149

3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]安息香酸エチル (10.00 g)、2規定の水酸化ナトリウム水溶液 (40 mL)、テトラヒドロフラン (100 mL) およびエタノール (40 mL) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物に塩酸を添加して酸性にし、濃縮した。残留物を酢酸エチル/テトラヒドロフラン (1:1、v/v) 混合溶媒で抽出した。有機層を蒸留水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をエタノールジイソプロピルエーテルから再結晶して、3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]安息香酸を白色固体 (3.93 g、収率44%) として得た。融点219~220℃。

参考例150

4-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸エチル (6.00 g)、炭酸カリウム (4.65 g) およびN, N-ジメチルホルムアミド (200 mL) の混合物に、4-クロロメチル-2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール (6.66 g) をかき混ぜながら添加し、80℃で終夜かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、

酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を蒸留水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4、v/v) 溶出部から4-[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシ安息香酸エチルを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して白色固体 (8.45 g、収率77%) を得た。融点133~134℃。

### 【0189】

#### 参考例151

4-[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシ安息香酸エチル (6.00 g) を0.25規定の水酸化カリウム混合溶液 (水酸化カリウム7.01 g/エタノール125 mL/テトラヒドロフラン354 mL/蒸留水21 mL) に溶解し、室温で終夜かき混ぜた。反応液に塩酸を添加して酸性にし、濃縮した。残留物を酢酸エチル/テトラヒドロフラン (1:1、v/v) 混合溶媒で抽出した。有機層を蒸留水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をエタノールジイソプロピルエーテルから再結晶して、4-[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシ安息香酸を白色固体 (6.05 g、収率92%) として得た。融点198~199℃。

#### 参考例152

(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)酢酸エチル (7.00 g)、炭酸カリウム (5.43 g) およびN, N-ジメチルホルムアミド (100 mL) の混合物に、4-(クロロメチル)-5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール (8.16 g) をかき混ぜながら添加し、80℃で終夜かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を蒸留水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して白色結晶 (11.38 g、収率76%) を得た。融点86~87℃。

#### 参考例153

{3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェニル}酢酸エチル (10.00 g)、2規定の水酸化ナトリウム水溶

液 (40 mL)、テトラヒドロフラン (100 mL) およびエタノール (20 mL) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物に塩酸を添加して酸性にし、濃縮した。残留物を酢酸エチル/テトラヒドロフラン (1:1、v/v) 混合溶媒で抽出した。有機層を蒸留水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をメタノールジエチルエーテルから再結晶して、{3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェニル}酢酸を白色固体 (7.92 g、収率 85%) として得た。融点 176~177℃。

#### 【0190】

##### 参考例 154

4-ヒドロキシ安息香酸メチル (4.84 g)、炭酸カリウム (4.80 g)、および N, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物に、4-(クロロメチル)-5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール (6.00 g) をかき混ぜながら添加し、80℃で3時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を蒸留水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3、v/v) 溶出部から4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]安息香酸メチルを得た (8.09 g、収率 87%)。酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶して白色結晶を得た。融点 104~105℃。

##### 参考例 155

4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]安息香酸メチル (2.00 g)、1 規定の水酸化ナトリウム水溶液 (18.6 mL)、テトラヒドロフラン (30 mL) およびメタノール (20 mL) の混合物を室温で2時間、さらに50℃から60℃で1時間かき混ぜた。反応混合物に1 規定塩酸を添加して酸性にし、濃縮した。残留物を酢酸エチルに抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテルでろ取し、4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]安息香酸を白色固体 (1.73 g、収率 85%) として得

た。酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶して針状結晶を得た。融点 190~191℃。

#### 参考例 156

5-tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル-4-メトキシメトキシメチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール (20.0 g) およびクロロホルム (250 mL) の混合物にトリメチルシリルプロミド (25.0 g) を-40℃で滴下した。反応混合物を-40℃で30分間かき混ぜた後、さらに室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を飽和重曹水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2、v/v) で溶出して、[5-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル]メタノールを得た。ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して無色結晶 (10.2 g、収率56%) を得た。融点95~96℃。

#### 【0191】

#### 参考例 157

{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}アセトニトリル (0.86 g) およびエタノール (30 mL) の混合物に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL) を加え、6時間加熱還流した。反応混合物に1規定塩酸と水を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}酢酸を黄色結晶 (0.80 g、収率91%) として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して黄色プリズム晶を得た。融点179~180℃。

#### 【0192】

#### 実施例 1

4-(4-クロロメチル-2-メトキシフェノキシ)メチル-5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール (2.30 g)、1-ベンジル-3-ヒドロキシ

1-H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.50 g)、炭酸カリウム (0.84 g) および N, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物を 80℃ で 15 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、1-ベンジル-3- ( {3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル} オキシ) -1-H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (3.10 g、収率 92%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 154~155℃。

#### 実施例 2

1-ベンジル-3- ( {3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル} オキシ) -1-H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.80 g)、テトラヒドロフラン (10 mL) およびエタノール (10 mL) の混合物に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (15 mL) を加え、4 時間加熱還流した。反応混合物に 1 規定塩酸 (15 mL) と水を加え、析出した結晶をろ取して、1-ベンジル-3- ( {3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル} オキシ) -1-H-ピラゾール-4-カルボン酸の結晶を得た (1.70 g、収率 98%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 162~163℃。

#### 実施例 3

1-ベンジル-3- ( {3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル} オキシ) -1-H-ピラゾール-4-カルボン酸 (1.30 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールアンモニア錯体 (0.58 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.73 g) および N, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物を室温で 15 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、1-ベンジル-3- ( {3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル} オキシ) -1-H-ピラゾ

ールー 4-カルボキサミドを無色結晶として得た (1.29 g、収率 98%)。アセトン-メタノールから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 164~165℃。

#### 【0193】

#### 実施例 4

1-ベンジル-3-( {3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル} オキシ) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (0.90 g) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に 0℃で水素化リチウムアルミニウム (0.06 g) を加えた後、室温で 3 時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物 (0.51 g) を加え、室温で 30 分間かき混ぜた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。得られた結晶をろ取し、[1-ベンジル-3-( {3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル} オキシ) -1H-ピラゾール-4-イル] メタノールを得た (0.63 g、収率 77%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、無色プリズム晶を得た。融点 90~91℃。

#### 実施例 5

[1-ベンジル-3-( {3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル} オキシ) -1H-ピラゾール-4-イル] メタノール (0.30 g)、活性二酸化マンガンを (1.00 g) およびテトラヒドロフラン (50 mL) の混合物を室温で 20 時間かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮し、得られた結晶をろ取して、1-ベンジル-3-( {3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル} オキシ) -1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドを得た (0.24 g、収率 80%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 151~152℃。

#### 実施例 6

4-(4-クロロメチルフェノキシ)メチル-5-メチル-2-(2-フリル)-1,3-オキサゾール (2.04 g)、1-ベンジル-3-ヒドロキシ-1H-

ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.50 g)、炭酸カリウム (0.84 g) および N, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物を 80℃ で 15 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、1-ベンジル-3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}ベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (3.00 g、収率 96%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 101~102℃。

#### 【0194】

##### 実施例 7

1-ベンジル-3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}ベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (2.0 g)、テトラヒドロフラン (10 mL) およびエタノール (10 mL) の混合物に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (16 mL) を加え、7 時間加熱還流した。反応混合物に 1 規定塩酸 (16 mL) と水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、1-ベンジル-3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}ベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の結晶を得た (1.70 g、収率 90%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 170~171℃。

##### 実施例 8

1-ベンジル-3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}ベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (1.10 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールアンモニア錯体 (0.53 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.67 g) および N, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物を室温で 3 日間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、1-



ベンジル-3-[ (4-[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ)ベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを淡黄色結晶として得た(1.10g、収率99%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点139~140℃。

#### 実施例 9

1-ベンジル-3-[ (4-[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ)ベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.50g)と無水酢酸(20mL)の混合物を4時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に酢酸エチルを加えた。酢酸エチル層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、濃縮して、N-アセチル-1-ベンジル-3-[ (4-[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ)ベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを無色結晶として得た(0.25g、収率48%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点193~194℃。

#### 【0195】

#### 実施例 10

1-ベンジル-3-[ (4-[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ)ベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(0.80g)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に0℃で水素化リチウムアルミニウム(0.06g)を加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物(0.51g)を加え、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー-シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:2、v/v)で溶出して、1-ベンジル-3-[ (4-[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ)ベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-イル}メタノールを無色油状物として得た(0.49g、収率65%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.42 (3H, s), 4.44 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.99 (2H, s), 5.11

(2H, s), 5.19 (2H, s), 6.51-6.53 (1H, m), 6.96-7.00 (3H, m), 7.16-7.39 (8H, m), 7.54 (1H, s)

#### 実施例 11

{1-ベンジル-3-[ (4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}ベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-イル}メタノール (0.38 g)、活性二酸化マンガン (1.20 g) およびテトラヒドロフラン (50 mL) の混合物を室温で 20 時間かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。得られた結晶をろ取して、1-ベンジル-3-[ (4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}ベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドを得た (0.35 g、収率 92%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 118~119℃。

#### 実施例 12

4-(4-クロロメチル-2-メトキシフェノキシ)メチル-5-メチル-2-(2-フリル)-1,3-オキサゾール (1.94 g)、1-ベンジル-3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.31 g)、炭酸カリウム (0.73 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物を 80℃ で 15 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1、v/v) で溶出して、1-ベンジル-3-[ (4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (2.48 g、収率 86%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 117~118℃。

【0196】

#### 実施例 13

1-ベンジル-3-[ (4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1H-ピ

ラゾール-4-カルボン酸エチル (0.70 g)、テトラヒドロフラン (5 mL) およびエタノール (5 mL) の混合物に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) を加え、2 時間加熱還流した。反応混合物に 1 規定塩酸 (5 mL) と水を加え、析出した結晶をろ取して、1-ベンジル-3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の結晶を得た (0.56 g、収率 84%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 167~168℃。

#### 実施例 14

1-ベンジル-3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.25 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールアンモニア錯体 (0.11 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.14 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) の混合物を室温で 3 日間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、1-ベンジル-3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを無色結晶として得た (0.23 g、収率 92%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 160~161℃。

#### 実施例 15

1-ベンジル-3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.46 g) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に 0℃で水素化リチウムアルミニウム (0.10 g) を加えた後、室温で 3 時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物 (0.87 g) を加え、室温で 30 分間かき混ぜた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮して、{1-ベンジル-3-[(4-{[2

— (2-フリル) — 5-メチル — 1, 3-オキサゾール — 4-イル] メトキシ} — 3-メトキシベンジル) オキシ] — 1H-ピラゾール — 4-イル} メタノールを無色結晶として得た (1.30 g、収率 96%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 104 ~ 105 °C。

#### 【0197】

##### 実施例 16

{1-ベンジル-3-[ (4- { [2- (2-フリル) — 5-メチル — 1, 3-オキサゾール — 4-イル] メトキシ} — 3-メトキシベンジル) オキシ] — 1H-ピラゾール — 4-イル} メタノール (0.95 g)、活性二酸化マンガン (3.0 g) およびテトラヒドロフラン (100 mL) の混合物を室温で 20 時間かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮し、得られた結晶をろ取して、1-ベンジル-3-[ (4- { [2- (2-フリル) — 5-メチル — 1, 3-オキサゾール — 4-イル] メトキシ} — 3-メトキシベンジル) オキシ] — 1H-ピラゾール — 4-カルバルデヒドを得た (0.85 g、収率 89%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 139 ~ 140 °C。

##### 実施例 17

1-ベンジル-3-[ (4- { [2- (2-フリル) — 5-メチル — 1, 3-オキサゾール — 4-イル] メトキシ} — 3-メトキシベンジル) オキシ] — 1H-ピラゾール — 4-カルバルデヒド (0.30 g)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.065 g)、ピリジン (0.12 g) およびエタノール (20 mL) の混合物を 1.5 時間加熱還流した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物に無水酢酸 (20 mL) を加え、1 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮後、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重層水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 2、v/v) で溶出して、1-ベンジル-3-[ (4- { [2- (2-フリル) — 5-メチル — 1, 3-オキサゾール — 4-イル] メトキシ} — 3-メトキシベンジル) オキシ] — 1H

ーピラゾールー4ーカルボニトリルを無色結晶として得た(0.21g、収率70%)。酢酸エチルーヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点158~159℃。

#### 実施例 18

1ーベンジルー3ー[ (4ー { [2ー(2ーフリル)ー5ーメチルー1, 3ーオキサゾールー4ーイル] メトキシ}ー3ーメトキシベンジル) オキシ]ー1Hーピラゾールー4ーカルバルデヒド(0.30g) のテトラヒドロフラン(10mL) 溶液にメチルマグネシウムブロミド(0.9Mテトラヒドロフラン溶液、1.3mL) を0℃で加え、同温で1時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、1ー {1ーベンジルー3ー[ (4ー { [2ー(2ーフリル)ー5ーメチルー1, 3ーオキサゾールー4ーイル] メトキシ}ー3ーメトキシベンジル) オキシ]ー1Hーピラゾールー4ーイル}ー1ーエタノールを無色結晶として得た(0.27g、収率87%)。酢酸エチルーヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点105~106℃。

【0198】

#### 実施例 19

1ー {1ーベンジルー3ー[ (4ー { [2ー(2ーフリル)ー5ーメチルー1, 3ーオキサゾールー4ーイル] メトキシ}ー3ーメトキシベンジル) オキシ]ー1Hーピラゾールー4ーイル}ー1ーエタノール(0.15g)、活性二酸化マンガ(0.50g) およびテトラヒドロフラン(50mL) の混合物を室温で4日間かき混ぜた。二酸化マンガをろ過により除去した後、ろ液を濃縮し、得られた結晶をろ取して、1ー {1ーベンジルー3ー[ (4ー { [2ー(2ーフリル)ー5ーメチルー1, 3ーオキサゾールー4ーイル] メトキシ}ー3ーメトキシベンジル) オキシ]ー1Hーピラゾールー4ーイル}ー1ーエタノールを得た(0.13g、収率87%)。酢酸エチルーヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点144~145℃。

#### 実施例 20

4ー(4ークロロメチルフェノキシ)メチルー5ーメチルー2ーフェニルー1, 3

ーオキサゾール (2.10 g)、1-ベンジル-3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.50 g)、炭酸カリウム (0.84 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物を 80℃ で 15 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2、v/v) で溶出して、1-ベンジル-3- ( {4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル} オキシ) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルを無色結晶として得た (3.04 g、収率 95%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 99~100℃。

#### 実施例 21

1-ベンジル-3- ( {4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル} オキシ) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.50 g) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に 0℃ で水素化リチウムアルミニウム (0.22 g) を加えた後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物 (1.86 g) を加え、室温で 30 分間かき混ぜた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1、v/v) で溶出して、{1-ベンジル-3- ( {4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル} オキシ) -1H-ピラゾール-4-イル} メタノールを無色油状物として得た (1.13 g、収率 81%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.58 (1H, t, J=5.6 Hz), 2.44 (3H, s), 4.44 (2H, d, J=5.6 Hz), 5.00 (2H, s), 5.11 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.98-7.02 (2H, m), 7.16-7.45 (11H, m), 7.99-8.04 (2H, m)。

【0199】

#### 実施例 22

[1-ベンジル-3- ( {4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル} オキシ) -1H-ピラゾール-4-イル]メ

タノール (0.40 g)、活性二酸化マンガ (1.0 g) およびテトラヒドロフラン (50 mL) の混合物を室温で15時間かき混ぜた。二酸化マンガをろ過により除去した後、ろ液を濃縮し、得られた結晶をろ取して、1-ベンジル-3-[(4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル]オキシ)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドを得た (0.35 g、収率88%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点133~134℃。

#### 実施例23

4-(3-クロロメチルフェノキシ)メチル-5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール (2.10 g)、1-ベンジル-3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.50 g)、炭酸カリウム (0.84 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物を80℃で15時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2、v/v) で溶出して、1-ベンジル-3-[(3-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル]オキシ)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルを無色結晶として得た (2.78 g、収率87%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点95~96℃。

#### 実施例24

1-ベンジル-3-[(3-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル]オキシ)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.50 g) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に0℃で水素化リチウムアルミニウム (0.22 g) を加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物 (1.86 g) を加え、室温で30分かき混ぜた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1、v/v) で溶出して、1-ベンジル-3-[(3-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベン

ジル} オキシ) - 1H-ピラゾール-4-イル} メタノールを無色油状物として得た (1.25 g、収率 89%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.81 (1H, t, J=5.6 Hz), 2.43 (3H, s), 4.47 (2H, d, J=5.6 Hz), 5.01 (2H, s), 5.10 (2H, s), 5.26 (2H, s), 6.94-7.45 (13H, m), 7.98-8.04 (2H, m)。

### 【0200】

#### 実施例 25

{1-ベンジル-3-( {3-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル} オキシ) - 1H-ピラゾール-4-イル} メタノール (0.70 g)、活性二酸化マンガンを (2.0 g) およびテトラヒドロフラン (50 mL) の混合物を室温で 15 時間かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮して得られた結晶をろ取して、1-ベンジル-3-( {3-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル} オキシ) - 1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドを得た (0.56 g、収率 78%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 131~132℃。

#### 実施例 26

4-(3-クロロメチルフェノキシ)メチル-2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール (2.04 g)、1-ベンジル-3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.50 g)、炭酸カリウム (0.84 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物を 80℃ で 15 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2、v/v) で溶出して、1-ベンジル-3-[(3-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}ベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルを無色結晶として得た (2.46 g、収率 79%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 92~93℃。

#### 実施例 27



1-ベンジル-3-[(3-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}ベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.0 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に 0℃ で水素化リチウムアルミニウム (0.07 g) を加えた後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物 (0.61 g) を加え、室温で 30 分間かき混ぜた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1、v/v) で溶出して、{1-ベンジル-3-[(3-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}ベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-イル}メタノールを無色油状物として得た (0.81 g, 収率 90%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.87 (1H, brs), 2.41 (3H, s), 4.47 (2H, d, J=4.2 Hz), 4.99 (2H, s), 5.10 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.52 (1H, dd, J=3.4, 2.0 Hz), 6.91-7.38 (11H, m), 7.53 (1H, t, J=1.0 Hz)。

#### 【0201】

#### 実施例 28

{1-ベンジル-3-[(3-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}ベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-イル}メタノール (0.51 g)、活性二酸化マンガンを (1.50 g) およびテトラヒドロフラン (50 mL) の混合物を室温で 3 日間かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮し、得られた結晶をろ取して、1-ベンジル-3-[(3-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}ベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドを得た (0.50 g, 収率 96%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 135~136℃。

#### 実施例 29

4-(4-クロロメチル-2-エトキシフェノキシ)メチル-5-メチル-2-(2-フリル)-1,3-オキサゾール (2.33 g)、1-ベンジル-3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.50 g)、炭酸カリウ

ム (0.84 g) および N, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物を 90℃ で 2 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、1-ベンジル-3-[(3-エトキシ-4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}ベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルを無色結晶として得た (3.02 g、収率 89%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 121~122℃。

### 実施例 30

1-ベンジル-3-[(3-エトキシ-4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}ベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.50 g) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に、0℃ で水素化リチウムアルミニウム (0.10 g) を加えた後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物 (0.87 g) を加え、室温で 30 分間かき混ぜた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮して、{1-ベンジル-3-[(3-エトキシ-4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}ベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-イル}メタノールを無色結晶として得た (1.30 g、収率 94%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 137~138℃。

### 【0202】

### 実施例 31

{1-ベンジル-3-[(3-エトキシ-4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}ベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-イル}メタノール (0.70 g)、活性二酸化マンガンを (2.0 g) およびテトラヒドロフラン (100 mL) の混合物を室温 15 時間かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮し、得られた結晶をろ取して、1-ベンジル-3-[(3-エトキシ-4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}ベンジル)オキシ]

—1H-ピラゾール—4-カルバルデヒドを得た(0.65g、収率90%)。酢酸エチル—ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点144~145℃。

### 実施例 32

4-(5-クロロメチル—2-メトキシフェノキシ)メチル—2-(2-フリル)—5-メチル—1,3-オキサゾール(2.24g)、1-ベンジル—3-ヒドロキシ—1H-ピラゾール—4-カルボン酸エチル(1.50g)、炭酸カリウム(0.84g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(50mL)の混合物を90℃で15時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル—ヘキサン(1:1、v/v)で溶出して、1-ベンジル—3-[ (3-{ [2-(2-フリル)—5-メチル—1,3-オキサゾール—4-イル] メトキシ} —4-メトキシベンジル) オキシ]—1H-ピラゾール—4-カルボン酸エチル(2.51g、収率76%)を無色結晶として得た。酢酸エチル—ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点147~148℃。

### 実施例 33

1-ベンジル—3-[ (3-{ [2-(2-フリル)—5-メチル—1,3-オキサゾール—4-イル] メトキシ} —4-メトキシベンジル) オキシ]—1H-ピラゾール—4-カルボン酸エチル(1.50g)のテトラヒドロフラン(50mL)溶液に0℃で水素化リチウムアルミニウム(0.11g)を加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物(0.90g)を加え、室温で30分かき混ぜた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル—ヘキサン(1:1、v/v)で溶出して、{1-ベンジル—3-[ (3-{ [2-(2-フリル)—5-メチル—1,3-オキサゾール—4-イル] メトキシ} —4-メトキシベンジル) オキシ]—1H-ピラゾール—4-イル} メタノールを無色結晶として得た(1.20g、収率86%)。酢酸エチル—ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点108~109

℃。

### 【0203】

#### 実施例 34

{1-ベンジル-3-[ (3- { [2-(2-フリル) -5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル] メトキシ} -4-メトキシベンジル) オキシ]-1H-ピラゾール-4-イル} メタノール (0.60 g)、活性二酸化マンガン (2.0 g) およびテトラヒドロフラン (50 mL) の混合物を室温で15時間かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮し、得られた結晶をろ取して、1-ベンジル-3-[ (3- { [2-(2-フリル) -5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル] メトキシ} -4-メトキシベンジル) オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドを得た (0.54 g、収率90%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点142~143℃。

#### 実施例 35

4-(2-クロロ-4-クロロメチルフェノキシ)メチル-2-(2-フリル) -5-メチル-1, 3-オキサゾール (2.00 g)、1-ベンジル-3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.45 g)、炭酸カリウム (0.82 g) およびN, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物を90℃で2時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、1-ベンジル-3-[ (3-クロロ-4- { [2-(2-フリル) -5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル] メトキシ} ベンジル) オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルを無色結晶として得た (3.09 g、収率96%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点153~154℃。

#### 実施例 36

1-ベンジル-3-[ (3-クロロ-4- { [2-(2-フリル) -5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル] メトキシ} ベンジル) オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.30 g) のテトラヒドロフラン (30 mL

) 溶液に 0℃で水素化リチウムアルミニウム (0.14 g) を加えた後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物 (1.16 g) を加え、室温で 30 分間かき混ぜた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮して、{1-ベンジル-3-[(3-クロロ-4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}ベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-イル]メタノール} を無色結晶として得た (1.11 g、収率 92%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 119~120℃。

#### 【0204】

##### 実施例 37

{1-ベンジル-3-[(3-クロロ-4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}ベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-イル]メタノール (0.61 g)、活性二酸化マンガン (2.0 g) およびテトラヒドロフラン (50 mL) の混合物を室温で 15 時間かき混ぜた。二酸化マンガン进行ろ過により除去した後、ろ液を濃縮し、得られた結晶をろ取して、1-ベンジル-3-[(3-クロロ-4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}ベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドを得た (0.53 g、収率 88%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 158~159℃。

##### 実施例 38

1-ベンジル-3-[(3-クロロ-4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}ベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (0.40 g)、テトラヒドロフラン (3 mL)、およびエタノール (3 mL) の混合物に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL) を加え、1 時間加熱還流した。反応混合物に 1 規定塩酸と水を加えて中和し、析出した結晶をろ取して、1-ベンジル-3-[(3-クロロ-4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}ベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の結晶を得た (0.37 g、収率 97%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。

。融点 191～192℃。

#### 実施例 39

(4- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-(メトキシメトキシ)フェニル) メタノール (8.50 g)、トリブチルホスフィン (9.95 g)、1-ベンジル-3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (6.06 g) およびテトラヒドロフラン (300 mL) の混合物に 1, 1'- (アゾジカルボニル) ジピペリジン (12.41 g) を室温で加え、2 時間かき混ぜた。析出した結晶をろ過して除いた。ろ液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2、v/v) 溶出部から、1-ベンジル-3-[ (4- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-(メトキシメトキシ)ベンジル) オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルを無色結晶として得た (12.42 g、収率 88%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色針状晶を得た。融点 120～121℃。

#### 【0205】

#### 実施例 40

5-クロロメチル-2-[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]ピリジン (1.30 g)、1-ベンジル-3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.06 g)、炭酸カリウム (0.59 g) および N, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物を 90℃ で 2 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、析出した結晶をろ取して、1-ベンジル-3-[ (6- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-ピリジニル) メトキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルを無色結晶として得た (2.00 g、収率 90%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 140～141℃。

#### 実施例 41

1-ベンジル-3-[ (6- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-ピリジニル) メトキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.00 g) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に 0℃

で水素化リチウムアルミニウム (0.15 g) を加えた後、室温で2時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物 (1.25 g) を加え、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮して、{1-ベンジル-3-[ (6- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ} -3-ピリジニル) メトキシ]-1H-ピラゾール-4-イル} メタノールを無色結晶として得た (0.87 g、収率95%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点94~95℃。

#### 実施例 42

{1-ベンジル-3-[ (6- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ} -3-ピリジニル) メトキシ]-1H-ピラゾール-4-イル} メタノール (0.50 g)、活性二酸化マンガン (1.50 g) およびテトラヒドロフラン (50 mL) の混合物を室温15時間かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮し、得られた結晶をろ取して、1-ベンジル-3-[ (6- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ} -3-ピリジニル) メトキシ]-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドを無色結晶として得た (0.42 g、収率84%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点104~105℃。

#### 【0206】

#### 実施例 43

1-ベンジル-3-[ (6- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ} -3-ピリジニル) メトキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (0.35 g)、テトラヒドロフラン (3 mL) およびエタノール (3 mL) の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL) を加え、2時間加熱還流した。反応混合物に1規定塩酸と水を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、1-ベンジル-3-[ (6- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ} -3-ピリジニル) メトキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の結晶を得た (0.31 g、収率94%)。酢酸エチル-

ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 151～152℃。

#### 実施例 44

1-ベンジル-3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-(メトキシメトキシ)ベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.50 g) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に 0℃で水素化リチウムアルミニウム (0.15 g) を加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物 (1.26 g) を加え、室温で30分かき混ぜた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮して、1-ベンジル-3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-(メトキシメトキシ)ベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-イル}メタノールを無色結晶として得た (1.34 g、収率 97%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 98～99℃。

#### 実施例 45

{1-ベンジル-3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-(メトキシメトキシ)ベンジル]オキシ)-1H-ピラゾール-4-イル}メタノール (0.80 g)、活性二酸化マンガンを (2.50 g) およびテトラヒドロフラン (50 mL) の混合物を室温 15時間かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮し、得られた結晶をろ取して、1-ベンジル-3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-(メトキシメトキシ)ベンジル]オキシ)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドを得た (0.70 g、収率 89%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 141～142℃。

#### 【0207】

#### 実施例 46

1-ベンジル-3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-(メトキシメトキシ)ベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (8.65 g)、1規定塩酸 (50 mL)、テトラヒドロフラン (100 mL) およびエタノール (100 mL) の混合物を 5



0℃で5時間かき混ぜた。反応混合物を酢酸エチルで希釈して、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:3、v/v) で溶出して、1-ベンジル-3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-ヒドロキシベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルを無色結晶として得た(5.37g、収率67%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点134~135℃。

#### 実施例 47

1-ベンジル-3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-ヒドロキシベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (0.60g) のテトラヒドロフラン (10mL) 溶液に0℃で水素化リチウムアルミニウム (0.07g) を加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物 (0.55g) を加え、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、テトラヒドロフラン-ヘキサン (1:1、v/v) で溶出して、{1-ベンジル-3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-ヒドロキシベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-イル}メタノールを無色油状物として得た(0.35g、収率65%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.38 (3H, s), 4.45 (2H, d, J=4.4 Hz), 4.99 (2H, s), 5.11 (2H, s), 5.16 (2H, s), 6.54 (1H, dd, J=3.8, 2.0 Hz), 6.84-7.06 (5H, m), 7.15-7.35 (6H, m), 7.55-7.56 (1H, m)。

#### 実施例 48

1-ベンジル-3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-ヒドロキシベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (2.00g)、ベンジルブロミド (0.97g)、炭酸カリウム (0.53g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (30mL) の混合物を90℃で15時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽

出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン（1：1、v/v）で溶出して、1-ベンジル-3-[(3-ベンジルオキシ-4-[[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}ベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルを無色結晶として得た（1.51 g、収率64%）。酢酸エチルーヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点127～128℃。

#### 【0208】

##### 実施例 49

1-ベンジル-3-[(3-ベンジルオキシ-4-[[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}ベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル（0.70 g）のテトラヒドロフラン（20 mL）溶液に0℃で水素化リチウムアルミニウム（0.085 g）を加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物（0.71 g）を加え、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮して、[1-ベンジル-3-[(3-ベンジルオキシ-4-[[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}ベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-イル]メタノールを無色結晶として得た（0.52 g、収率81%）。酢酸エチルーヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点145～146℃。

##### 実施例 50

[1-ベンジル-3-[(3-ベンジルオキシ-4-[[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}ベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-イル]メタノール（0.35 g）、活性二酸化マンガンを（1.00 g）およびテトラヒドロフラン（50 mL）の混合物を室温で15時間かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮し、得られた結晶をろ取して、1-ベンジル-3-[(3-ベンジルオキシ-4-[[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}ベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドを無色結晶として得た（0.30 g、収率86%）

。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 130~131℃。

#### 実施例 5 1

1-ベンジル-3-[ (3-ベンジルオキシ-4- { [2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル] メトキシ } ベンジル) オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (0.55 g)、テトラヒドロフラン (3 mL)、およびエタノール (3 mL) の混合物に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL) を加え、1 時間加熱還流した。反応混合物に 1 規定塩酸と水を加えて中和し、析出した結晶をろ取して、1-ベンジル-3-[ (3-ベンジルオキシ-4- { [2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル] メトキシ } ベンジル) オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の結晶を得た (0.45 g、収率 85%)。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 184~185℃。

#### 【0209】

#### 実施例 5 2

(4- { [2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル] メトキシ } -2-メトキシフェニル) メタノール (1.04 g)、トリブチルホスフィン (1.34 g)、1-ベンジル-3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (0.81 g) およびテトラヒドロフラン (100 mL) の混合物に 1, 1'- (アゾジカルボニル) ジピペリジン (1.67 g) を室温に加え、15 時間かき混ぜた。析出した結晶をろ過して除いた後、ろ液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、テトラヒドロフラン-ヘキサン (1:2、v/v) 溶出部から、1-ベンジル-3-[ (4- { [2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル] メトキシ } -2-メトキシベンジル) オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの結晶を得た (0.41 g、収率 23%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 137~138℃。

#### 実施例 5 3

1-ベンジル-3-[ (4- { [2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール

—4—イル]メトキシ}—2—メトキシベンジル)オキシ]—1H—ピラゾール—4—カルボン酸エチル (0.23 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に 0℃で水素化リチウムアルミニウム (0.03 g) を加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物 (0.26 g) を加え、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル—ヘキサン (1:1、v/v) 溶出部から、{1—ベンジル—3—[(4—{[2—(2—フリル)—5—メチル—1,3—オキサゾール—4—イル]メトキシ}—2—メトキシベンジル)オキシ]—1H—ピラゾール—4—イル}メタノールを無色油状物として得た (0.52 g、収率81%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.80 (1H, brs), 2.43 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.44 (2H, d, J=5.0 Hz), 4.99 (2H, s), 5.13 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.51—6.59 (3H, m), 6.97—7.00 (1H, m), 7.1, 3 (1H, s), 7.19—7.35 (6H, m), 7.53—7.55 (1H, m)。

#### 実施例 5 4

{1—ベンジル—3—[(4—{[2—(2—フリル)—5—メチル—1,3—オキサゾール—4—イル]メトキシ}—2—メトキシベンジル)オキシ]—1H—ピラゾール—4—イル}メタノール (0.17 g)、活性二酸化マンガン (0.50 g) およびテトラヒドロフラン (10 mL) の混合物を室温で2時間かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮し、得られた結晶をろ取して、1—ベンジル—3—[(4—{[2—(2—フリル)—5—メチル—1,3—オキサゾール—4—イル]メトキシ}—2—メトキシベンジル)オキシ]—1H—ピラゾール—4—カルバルデヒドを得た (0.12 g、収率71%)。酢酸エチル—ヘキサンから再結晶して無色針状晶を得た。融点147～148℃。

【0210】

#### 実施例 5 5

4—{[2—ブロモ—4—(クロロメチル)フェノキシ]メチル}—2—(2—フリル)—5—メチル—1,3—オキサゾール (3.52 g)、1—ベンジル—3—ヒドロキシ—1H—ピラゾール—4—カルボン酸エチル (2.27 g)、炭酸カリウム (

1. 27 g) およびN, N-ジメチルホルムアミド (100 mL) の混合物を90℃で2時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、析出した結晶をろ取して、1-ベンジル-3-[ (3-プロモ-4- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ} ベンジル) オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルを無色結晶として得た (5.17 g、収率95%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点158~159℃。

#### 実施例 56

1-ベンジル-3-[ (3-プロモ-4- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ} ベンジル) オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.20 g)、フェニルほう酸 (0.37 g)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.12 g)、2M炭酸ナトリウム水溶液 (3 mL)、エタノール (5 mL) およびトルエン (20 mL) をアルゴン雰囲気下加熱還流しながら24時間かき混ぜた。反応混合物に酢酸エチルを加えた。酢酸エチル層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1、v/v) 溶出部から1-ベンジル-3-[ (4- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ} -2-フェニルベンジル) オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルを無色結晶として得た (0.91 g、77%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点134~135℃。

#### 実施例 57

1-ベンジル-3-[ (4- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ} -2-フェニルベンジル) オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (0.25 g)、テトラヒドロフラン (2 mL) およびエタノール (2 mL) の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、1時間加熱還流した。反応混合物に1規定塩酸と水を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、1-ベンジル-3-[ (4- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ} -2-フェニルベンジル) オキシ]-1H

ーピラゾールー4ーカルボン酸の結晶を得た(0.20g、収率83%)。酢酸エチルーヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点181~182℃。

### 【0211】

#### 実施例58

1ーベンジルー3ー〔4ー〔2ー(2ーフリル)ー5ーメチルー1,3ーオキサゾールー4ーイル〕メトキシ〕ー2ーフェニルベンジル)オキシ〕ー1Hーピラゾールー4ーカルボン酸エチル(0.50g)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に0℃で水素化リチウムアルミニウム(0.06g)を加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物(0.55g)を加え、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮して、〔1ーベンジルー3ー(4ー〔2ー(2ーフリル)ー5ーメチルー1,3ーオキサゾールー4ーイル〕メトキシ〕ー2ーフェニルベンジル)オキシ〕ー1Hーピラゾールー4ーイル〕メタノールを無色結晶として得た(0.36g、収率77%)。酢酸エチルーヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点93~94℃。

#### 実施例59

〔1ーベンジルー3ー〔4ー〔2ー(2ーフリル)ー5ーメチルー1,3ーオキサゾールー4ーイル〕メトキシ〕ー2ーフェニルベンジル)オキシ〕ー1Hーピラゾールー4ーイル〕メタノール(0.20g)、活性二酸化マンガンを(0.60g)およびテトラヒドロフラン(10mL)の混合物を室温で5時間かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮し、得られた結晶をろ取して、1ーベンジルー3ー〔4ー〔2ー(2ーフリル)ー5ーメチルー1,3ーオキサゾールー4ーイル〕メトキシ〕ー2ーフェニルベンジル)オキシ〕ー1Hーピラゾールー4ーカルバルデヒドを得た(0.19g、収率95%)。酢酸エチルーヘキサンから再結晶して無色針状晶を得た。融点122~123℃。

#### 実施例60

1ーベンジルー3ー〔(3ーブロモー4ー〔2ー(2ーフリル)ー5ーメチルー1,3ーオキサゾールー4ーイル〕メトキシ〕ベンジル)オキシ〕ー1Hーピラゾールー4

ーカルボン酸エチル (1.50 g)、テトラメチルすず (2.19 g)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.15 g) およびトルエン (50 mL) をアルゴン雰囲気下加熱還流しながら3日間かき混ぜた。反応混合物を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1:2、v/v) 溶出部から、1-ベンジル-3-[ (4- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ} -3-メチルベンジル) オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルを無色結晶として得た (0.73 g、55%)。酢酸エチルーヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 120~121℃。

### 【0212】

#### 実施例 61

1-ベンジル-3-[ (4- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ} -3-メチルベンジル) オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (0.15 g)、テトラヒドロフラン (2 mL) およびエタノール (2 mL) の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、1時間加熱還流した。反応混合物に1規定塩酸と水を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、1-ベンジル-3-[ (4- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ} -3-メチルベンジル) オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の結晶を得た (0.10 g、収率 71%)。酢酸エチルーヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 176~177℃。

#### 実施例 62

1-ベンジル-3-[ (4- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ} -3-メチルベンジル) オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (0.49 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に0℃で水素化リチウムアルミニウム (0.06 g) を加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物 (0.45 g) を加え、室温で30分かき混ぜた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮して、1-ベンジル-3-[ (4- {[2-(2-フリル)-5-メ

チル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メチルベンジル) オキシ]-1H-ピラゾール-4-イル} メタノールを無色結晶として得た(0.41 g、収率91%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点91~92℃。

#### 実施例 63

{1-ベンジル-3-[ (4- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メチルベンジル) オキシ]-1H-ピラゾール-4-イル} メタノール (0.27 g)、活性二酸化マンガン (0.90 g) およびテトラヒドロフラン (20 mL) の混合物を室温で3時間かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮し、得られた結晶をろ取して、1-ベンジル-3-[ (4- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メチルベンジル) オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドを無色結晶として得た(0.22 g、収率81%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色針状晶を得た。融点121~122℃。

#### 【0213】

#### 実施例 64

4- ( {[2-(クロロメチル)-3-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル]オキシ} メチル)-5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール (1.16 g)、3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (0.58 g)、炭酸カリウム (0.35 g) およびN, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) の混合物を90℃で3時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、析出した結晶をろ取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、酢酸エチル-ヘキサン (1:3、v/v) 溶出部から3- ( {6-[ (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]-3-フェニル-1-ベンゾフラン-2-イル} メトキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルを無色結晶として得た (1.19 g、76%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点143~144℃。

#### 実施例 65

3- ( {6-[ (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]



シ]-3-フェニル-1-ベンゾフラン-2-イル} メトキシ)-1-フェニル-1  
H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (0.40 g)、テトラヒドロフラン (3 mL) およびエタノール (3 mL) の混合物に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL) を加え、1 時間加熱還流した。反応混合物に 1 規定塩酸と水を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、3- ( {6-[(5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]-3-フェニル-1-ベンゾフラン-2-イル} メトキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸を無色結晶として得た (0.35 g、収率 92%)。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 200~201℃。

#### 実施例 66

3- ( {6-[(5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]-3-フェニル-1-ベンゾフラン-2-イル} メトキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (0.60 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に 0℃で水素化リチウムアルミニウム (0.055 g) を加えた後、0℃で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物 (0.46 g) を加え、室温で 30 分間かき混ぜた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮して、[3- ( {6-[(5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]-3-フェニル-1-ベンゾフラン-2-イル} メトキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]メタノールを無色結晶として得た (0.45 g、収率 80%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 118~119℃。

#### 【0214】

#### 実施例 67

[3- ( {6-[(5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]-3-フェニル-1-ベンゾフラン-2-イル} メトキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]メタノール (0.22 g)、活性二酸化マンガンを (0.75 g) およびテトラヒドロフラン (10 mL) の混合物を室温で 3 時間かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮し、得られた結晶

をろ取して、3- ( {6-[(5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]-3-フェニル-1-ベンゾフラン-2-イル} メトキシ) -1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドを無色結晶として得た(0. 19 g、収率86%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色針状晶を得た。融点176~177℃。

#### 実施例 68

1-ベンジル-3-[ (3-プロモ-4- {2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル}メトキシ} ベンジル) オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (2. 07 g)、テトラエチルすず (2. 07 g)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0. 40 g) およびトルエン (50 mL) をアルゴン雰囲気下加熱還流しながら3日間かき混ぜた。反応混合物を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、酢酸エチル-ヘキサン (1: 2、v/v) 溶出部から1-ベンジル-3-[ (3-エチル-4- {2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル}メトキシ} ベンジル) オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルを無色結晶として得た (0. 96 g、51%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点125~126℃。

#### 実施例 69

1-ベンジル-3-[ (3-エチル-4- {2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル}メトキシ} ベンジル) オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (0. 25 g)、テトラヒドロフラン (3 mL) およびエタノール (3 mL) の混合物に、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL) を加え、2時間加熱還流した。反応混合物に1規定塩酸と水を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、1-ベンジル-3-[ (3-エチル-4- {2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル}メトキシ} ベンジル) オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の結晶を得た (0. 17 g、収率71%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点173~174℃。

【0215】

## 実施例 70

1-ベンジル-3-[ (3-エチル-4- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ} ベンジル) オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (0.50 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に 0℃ で水素化リチウムアルミニウム (0.050 g) を加えた後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物 (0.45 g) を加え、室温で 30 分間かき混ぜた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮して、{1-ベンジル-3-[ (3-エチル-4- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ} ベンジル) オキシ]-1H-ピラゾール-4-イル} メタノールを無色結晶として得た (0.35 g、収率 78%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 116~117℃。

## 実施例 71

{1-ベンジル-3-[ (3-エチル-4- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ} ベンジル) オキシ]-1H-ピラゾール-4-イル} メタノール (0.23 g)、活性二酸化マンガン (0.70 g) およびテトラヒドロフラン (10 mL) の混合物を室温で 3 時間かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮し、得られた結晶をろ取して、1-ベンジル-3-[ (3-エチル-4- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ} ベンジル) オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドを無色結晶として得た (0.20 g、収率 87%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 128~129℃。

## 実施例 72

4-[ (4-クロロメチル-2-メトキシフェノキシ) メチル]-2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール (3.07 g)、3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (2.04 g)、炭酸カリウム (1.22 g) および N, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物を 90℃ で 3 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残

留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1、v/v) 溶出部から3-[ (4- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル) オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルを無色結晶として得た (3.20 g、69%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点150~151℃。

#### 【0216】

##### 実施例 73

3-[ (4- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル) オキシ)]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (0.40 g)、テトラヒドロフラン (5 mL) およびエタノール (5 mL) の混合物に、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) を加え、2時間加熱還流した。反応混合物に1規定塩酸と水を加えて中和し、析出した結晶をろ取して、3-[ (4- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル) オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸を無色結晶として得た (0.37 g、収率97%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点184~185℃。

##### 実施例 74

3-[ (4- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル) オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.17 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールアンモニア錯体 (0.08 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.10 g) およびN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) の混合物を室温で3日間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、析出した結晶をろ取して、3-[ (4- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル) オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを無色結晶として得た (0.15 g、収率88%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点175~176℃。

## 実施例 75

3-[ (4- { [2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル] メトキシ } -3-メトキシベンジル) オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (2.44 g) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に 0℃で水素化リチウムアルミニウム (0.17 g) を加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物 (1.48 g) を加え、室温で30分かき混ぜた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮して、3-[ (4- { [2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル] メトキシ } -3-メトキシベンジル) オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル } メタノールを無色結晶として得た (2.20 g、収率 98%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 127~128℃。

【0217】

## 実施例 76

3-[ (4- { [2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル] メトキシ } -3-メトキシベンジル) オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル } メタノール (2.05 g)、活性二酸化マンガンを (6.0 g) およびテトラヒドロフラン (100 mL) の混合物を室温で15時間かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮し、得られた結晶をろ取して、3-[ (4- { [2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル] メトキシ } -3-メトキシベンジル) オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドを無色結晶として得た (1.65 g、収率 81%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 137~138℃。

## 実施例 77

3-[ (4- { [2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル] メトキシ } -3-メトキシベンジル) オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.57 g)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.13 g)、ピリジン (0.24 g) およびエタノール (20 mL) の混合物を2時間加熱還流した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水

で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物に無水酢酸 (20 mL) を加え、2 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に酢酸エチルを加えた。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1、v/v) 溶出部から 3-[ (4-[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ)-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボニトリルを無色結晶として得た (0.36 g、62%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色針状晶を得た。融点 167~168℃。

#### 実施例 78

3-[ (4-[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ)-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.80 g)、ジエチルホスホノ酢酸エチル (0.40 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.080 g) を氷冷下に加えた。反応混合物を室温で 3 時間かき混ぜた。反応混合物を氷水に注ぎ、析出した固体をろ取して、(2E)-3-[3-[ (4-[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ)-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]-2-プロペン酸エチルを淡褐色結晶として得た (0.85 g、収率 96%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点 177~178℃。

【0218】

#### 実施例 79

(2E)-3-[3-[ (4-[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ)-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]-2-プロペン酸エチル (0.66 g)、テトラヒドロフラン (5 mL) およびエタノール (5 mL) の混合物に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) を加え、2 時間加熱還流した。反応混合物に 1 規定塩酸と水を加えて中和し、析出した結晶をろ取して、(2E)-3-[3-[ (4-[2-(2-フリル

)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル) オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]-2-プロパン酸を淡黄色結晶として得た (0.56 g、収率89%)。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点204~205℃。

#### 実施例 80

4-[ (4-クロロメチルフェノキシ) メチル]-2-フェニル-5-メチル-1, 3-オキサゾール (2.85 g)、3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (1.64 g)、炭酸カリウム (1.20 g) および N, N-ジメチルホルムアミド (100 mL) の混合物を90℃で2時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1、v/v) 溶出部から3- ( {4-[(2-フェニル-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル} オキシ) -1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドを無色結晶として得た (3.49 g、86%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点152~153℃。

#### 実施例 81

3- ( {4-[(2-フェニル-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル} オキシ) -1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.50 g) のテトラヒドロフラン (5 mL) -エタノール (10 mL) 溶液に0℃で水素化ホウ素ナトリウム (0.040 g) を徐々に加えた。反応混合物を室温で1時間かき混ぜた後、水を加え、析出した結晶をろ取して、[3- ( {4-[(2-フェニル-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル} オキシ) -1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]メタノールを無色結晶として得た (0.50 g、収率98%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点118~119℃。

#### 【0219】

#### 実施例 82

3-[ {4-[(2-フェニル-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル)メトキ

シ]ベンジル} オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.50 g)、ジエチルホスホノ酢酸エチル (0.27 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.050 g) を氷冷下で加えた。反応混合物を室温で 15 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、(2E)-3-[3-(4-[(2-フェニル-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル} オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]-2-プロペン酸エチルを無色結晶として得た (0.51 g、収率 86%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 154~155℃。

#### 実施例 83

(2E)-3-[3-(4-[(2-フェニル-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル} オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]-2-プロペン酸エチル (0.39 g)、テトラヒドロフラン (3 mL) およびエタノール (3 mL) の混合物に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL) を加え、2 時間加熱還流した。反応混合物に 1 規定塩酸と水を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、(2E)-3-[3-(4-[(2-フェニル-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル} オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]-2-プロペン酸を無色結晶として得た (0.32 g、収率 86%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 186~187℃。

#### 実施例 84

3-[4-[(2-フェニル-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル} オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.70 g)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.16 g)、ピリジン (0.30 g) およびエタノール (30 mL) の混合物を 2 時間加熱還流した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物に無水酢酸 (20 mL) を加え、



2時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に酢酸エチルを加えた。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1、v/v) 溶出部から3- ( {4-[ (2-フェニル-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル) メトキシ] ベンジル } オキシ) } -1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボニトリルを無色結晶として得た (0.35 g、51%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点162~163℃。

### 【0220】

#### 実施例 85

4-[ (4-クロロメチルフェノキシ) メチル]-2-(2-フリル)-5-メチルオキサゾール (3.01 g)、3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (1.70 g)、炭酸カリウム (1.24 g) およびN, N-ジメチルホルムアミド (100 mL) の混合物を90℃で2時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2、v/v) 溶出部から3-[ (4- {2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル} メトキシ} ベンジル) オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドを無色結晶として得た (2.66 g、65%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点148~149℃。

#### 実施例 86

3-[ (4- {2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル} メトキシ} ベンジル) オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.50 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) -エタノール (5 mL) 溶液に0℃で水素化ホウ素ナトリウム (0.040 g) を徐々に加えた。室温で1時間かき混ぜた後、反応混合物に水を加え、析出した結晶をろ取して、{3-[ (4- {2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル} メトキシ} ベンジル) オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル} メタノールを

無色結晶として得た (0.47 g, 収率 94%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 113~114℃。

#### 実施例 87

3-[ (4- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ} ベンジル) オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.50 g)、ジエチルホスホノ酢酸エチル (0.25 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.050 g) を氷冷下で加えた。反応混合物を室温で 15 時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、析出した結晶をろ取して、(2E)-3-[ (4- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ} ベンジル) オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]-2-プロペン酸エチルを無色結晶として得た (0.48 g, 収率 83%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 142~143℃。

#### 【0221】

#### 実施例 88

(2E)-3-[ (4- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ} ベンジル) オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]-2-プロペン酸エチル (0.38 g)、テトラヒドロフラン (3 mL) およびエタノール (3 mL) の混合物に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL) を加え、2 時間加熱還流した。反応混合物に 1 規定塩酸と水を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、(2E)-3-[ (4- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ} ベンジル) オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]-2-プロペン酸を無色結晶として得た (0.33 g, 収率 92%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 144~145℃。

#### 実施例 89

3-[ (4- {[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ} ベンジル) オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒ

ド (0.60 g)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.14 g)、ピリジン (0.26 g) およびエタノール (20 mL) の混合物を 2 時間加熱還流した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物に無水酢酸 (20 mL) を加え、2 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に酢酸エチルを加えた。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1:1、v/v) 溶出部から 3- [ (4- { [2- (2-フリル)-5-メチルー1, 3-オキサゾール-4-イル] メトキシ } ベンジル) オキシ]-1-フェニルー1H-ピラゾール-4-カルボニトリルを無色結晶として得た (0.40 g、68%)。酢酸エチルーヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 158~159℃。

#### 実施例 90

[5-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-2-フェニルー1, 3-オキサゾール-4-イル]メタノール (1.11 g)、トリブチルホスフィン (1.01 g)、4-[ (5-メチルー2-フェニルー1, 3-オキサゾール-4-イル) メトキシ]フェノール (0.70 g) およびテトラヒドロフラン (80 mL) の混合物に 1, 1'-(アゾジカルボニル) ジピペリジン (1.26 g) を室温に加え、15 時間かき混ぜた。析出した結晶をろ過して除いた。ろ液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1:4、v/v) 溶出部から、5-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-4-[ [4-[ (5-メチルー2-フェニルー1, 3-オキサゾール-4-イル) メトキシ] フェノキシ]メチル]-2-フェニルー1, 3-オキサゾールを油状物として得た (1.44 g、収率 81%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.05 (9H, s), 2.41 (3H, s), 4.73 (2H, s), 4.82 (2H, s), 4.94 (2H, s), 6.79-6.95 (4H, m), 7.31-7.49 (12H, m), 7.67-7.73 (4H, m), 7.99-8.05 (4H, m)。

【0222】

#### 実施例 91

5-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-4-[4-[5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェノキシ]メチル]-2-フェニル-1,3-オキサゾール (1.44 g) およびテトラヒドロフラン (30 mL) の混合物にテトラブチルアンモニウムフロリド (1Mテトラヒドロフラン溶液、5 mL) を0℃で加え、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1、v/v) 溶出部から4-(4-[5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェノキシ]メチル)-2-フェニル-1,3-オキサゾール5-イル]メタノールを無色結晶として得た (0.55 g、収率59%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点157~158℃。

#### 実施例 9 2

4-[(メトキシメトキシ)メチル]-2-フェニル-1,3-オキサゾール5-カルバルデヒド (0.45 g)、トリブチルホスフィン (0.73 g)、4-[5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェノール (0.50 g) およびテトラヒドロフラン (50 mL) の混合物に1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (0.91 g) を室温で加え、15時間かき混ぜた。析出した結晶をろ過して除いた。ろ液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2、v/v) 溶出部から、4-[(メトキシメトキシ)メチル]-5-(4-[5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェノキシ]メチル)-2-フェニル-1,3-オキサゾールを無色結晶として得た (0.52 g、収率57%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点74~75℃。

#### 実施例 9 3

4-[(メトキシメトキシ)メチル]-5-(4-[5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェノキシ]メチル)-2-フェニル-1,3-オキサゾール (0.80 g)、1規定塩酸 (20 mL) およびテトラヒドロフラン (20 mL) の混合物を20時間加熱還流した。反応混合物に水を加え

、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1、v/v) 溶出部から[5-(4-[5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェノキシ)メチル]-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル]メタノールを無色結晶として得た (0.22 g、収率29%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点143~144℃。

### 【0223】

#### 実施例 94

(2E)-3-{3-[4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾールイル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}-2-プロペン酸 (0.30 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールアンモニア錯体 (0.17 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.22 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) の混合物を室温で15時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、析出した結晶をろ取して、(2E)-3-{3-[4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾールイル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}-2-プロペンアミドを無色結晶として得た (0.25 g、収率83%)。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点187~188℃。

#### 実施例 95

3-[4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.50 g)、シアノメチルホスホン酸ジエチル (0.19 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.050 g) を氷冷下で加えた。反応混合物を室温で15時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1、v/v

) 溶出部から (2E)-3-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}-2-プロペンニトリルを無色結晶として得た (0.040 g、収率 8%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 177~178℃。

#### 実施例 96

3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.40 g)、ピペラジン (0.02 g)、マロノニトリル (0.065 g)、安息香酸 (0.020 g) およびトルエン (30 mL) の混合物を脱水しながら 2 時間加熱還流した。反応混合物に酢酸エチルを加えた。酢酸エチル層を 1 規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2、v/v) 溶出部から (3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチレン)マロノニトリルを黄色結晶として得た (0.35 g、収率 80%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して黄色プリズム晶を得た。融点 190~191℃。

#### 【0224】

#### 実施例 97

3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.50 g)、ニトロメタン (0.07 g)、メタノール (5 mL) およびテトラヒドロフラン (10 mL) の混合物に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.6 mL) を 0℃ で加えた。反応混合物を室温で 7 時間かき混ぜた。反応混合物に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2、v/v) 溶出部から 2-(2-フリル)-4-((2-メトキシ-4-[(4-[2-ニトロ-1-(ニトロメチル)エ

チル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)メチル]フェノキシ}メチル)-5-メチル-1,3-オキサゾールを黄色結晶として得た(0.15 g、収率25%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して黄色プリズム晶を得た。融点126~127℃。

#### 実施例 98

(2E)-3-{3-[4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾールイル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}-2-プロペン酸(0.40 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(0.17 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.22 g)、モルホリン(0.10 g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)の混合物を室温で15時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、4-((2E)-3-{3-[4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}-2-プロペノイル)モルホリンを黄色結晶として得た(0.41 g、収率91%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して黄色プリズム晶を得た。融点180~181℃。

#### 実施例 99

(2E)-3-{3-[4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾールイル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}-2-プロペン酸(0.60 g)、トリエチルアミン(0.14 g)、およびテトラヒドロフラン(30 mL)の混合物にクロロ炭酸エチル(0.15 g)を-30℃で加えた。反応混合物を同温で40分間かき混ぜた後、1-アミノ-2-クロロエタン塩酸塩(0.66 g)、トリエチルアミン(0.58 g)およびテトラヒドロフラン(20 mL)の混合物へ-30℃で加えた。反応混合物を室温で1時間かき混ぜた後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物、炭酸カリウム(0.19 g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)の混合物を90℃で2時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで

抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (50:1、v/v) 溶出部から4-[(4-[(4-[(E)-2-(4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)エチル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ)メチル]-2-メトキシフェノキシ)メチル]-2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾールを淡黄色結晶として得た (0.22 g、収率35%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点162~163℃。

### 【0225】

#### 実施例100

4-[(4-クロロメチル-2-メトキシフェノキシ)メチル]-2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール (0.38 g)、2-(3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)エチルホスホン酸ジエチル (0.47 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.050 g) を室温で加えた。反応混合物を室温で6時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (3:1、v/v) 溶出部から2-[3-[(4-[[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エチルホスホン酸ジエチルを無色油状物として得た (0.60 g、収率80%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.28 (6H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.98-2.15 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.66-2.81 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.04 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 4.07 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 5.07 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.52 (1H, dd,  $J=3.8, 1.8$  Hz), 6.95-7.05 (4H, m), 7.13-7.21 (1H, m), 7.35-7.44 (2H, m), 7.53-7.62 (4H, m)。

#### 実施例101

3-[(4-[[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ



シ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]メタノール (0.30 g) とN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.030 g) を0℃で加えた。反応混合物を0℃で30分間かき混ぜた後、反応混合物にヨウ化メチル (0.11 g) を加え、さらに室温で3時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2、v/v) 溶出部から2-(2-フリル)-4-[2-メトキシ-4-{[4-(メトキシメチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}メチル]フェノキシ]メチル}-5-メチル-1,3-オキサゾールを無色結晶として得た (0.20 g、収率65%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点121~122℃。

#### 実施例102

3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (1.0 g)、メチルアミン (2Mテトラヒドロフラン溶液、3.2 mL)、酢酸 (0.13 g)、エタノール (20 mL) およびテトラヒドロフラン (20 mL) の混合物を室温で2時間かき混ぜた。反応混合物にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム (0.20 g) を加え、さらに室温で3時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に酢酸エチルを加えた。酢酸エチル層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (10:1、v/v) 溶出部からN-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}メチル)-N-メチルアミンを無色結晶として得た (0.15 g、収率14%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点103~104℃。

【0226】

#### 実施例103

tert-ブトキシカリウム (0.94 g) およびジメトキシエタン (30 mL) の混合物に p-トルエンスルホニルメチルイソシアニド (0.86 g) を -78℃ で加えた後、3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (1.96 g) のジメトキシエタン (50 mL) -テトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を -78℃ で加えた。反応混合物を同温度で 1 時間かき混ぜた後、室温まで昇温した。得られた混合液にメタノール (30 mL) を加え、1 時間加熱還流した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1、v/v) 溶出部から 3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル} アセトニトリルを無色結晶として得た (1.21 g、収率 61%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 153~154℃。

#### 実施例 104

{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル} 酢酸 (0.52 g) とテトラヒドロフラン (10 mL) の混合物にボラン-テトラヒドロフラン (1.02 M テトラヒドロフラン溶液、2.0 mL) を 0℃ で加え、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に 1 規定塩酸 (5 mL) と水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1、v/v) 溶出部から 2-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル} エタノールを無色結晶として得た (0.31 g、収率 62%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 123~124℃。

#### 実施例 105

(5Z)-5-( {3-[ (4-{ [2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}メチレン)-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン (0.50 g) とN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.040 g) を室温で加えた。反応混合物を室温で30分間かき混ぜた後、ヨウ化メチル (0.16 g) を加え、さらに室温で30時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、析出した結晶をろ取して、(5Z)-5-( {3-[ (4-{ [2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}メチレン)-3-メチル-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンを黄色結晶として得た (0.47 g、収率92%)。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶して黄色プリズム晶を得た。融点215~216℃。

#### 【0227】

##### 実施例106

4-[ (4-クロロメチル-2-メトキシフェノキシ)メチル]-2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール (0.40 g)、5-[ (3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン (0.30 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.050 g) を室温で加えた。反応混合物を室温で15時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1、v/v) 溶出部から5-( {3-[ (4-{ [2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}メチル)-3-メチル-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンを淡黄色結晶として得た (0.22 g、収率37%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点111~112℃。

##### 実施例107

3-[ (4-{ [2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ

{-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.60 g)、p-トルエンスルホニルメチルイソシアニド (0.25 g)、炭酸カリウム (0.17 g) およびメタノール (30 mL) の混合物を3時間加熱還流した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1、v/v) 溶出部から2-(2-フリル)-4-{[2-メトキシ-4-{[4-(1,3-オキサゾール5-イル)-1-フェニル-1H-ピラゾール3-イル]オキシ}メチル)フェノキシ]メチル}-5-メチル-1,3-オキサゾールを無色結晶として得た (0.34 g、収率54%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点153~154℃。

#### 実施例108

(2E)-3-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}-2-プロペン酸エチル (0.55 g) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に水素化ジイソブチルアルミニウム (0.95 Mヘキサン溶液、6.3 mL) を0℃で加え、室温で3時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物 (1.91 g) を加え、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1、v/v) 溶出部から(2E)-3-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}-2-プロペン-1-オールを無色結晶として得た (0.30 g、収率59%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点120~121℃。

#### 【0228】

#### 実施例109

(2E)-3-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-

4-イル}-2-プロペン-1-オール (0.80 g)、活性二酸化マンガン (2.40 g) およびテトラヒドロフラン (100 mL) の混合物を室温で15時間かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮し、得られた結晶をろ取して、(2E)-3-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}-2-プロペンアルデヒドを得た (0.71 g、収率87%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点134~135℃。

#### 実施例 110

(2E)-3-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}-2-プロペン-1-オール (1.00 g)、トリブチルホスフィン (0.77 g)、1H-1,2,4-トリアゾール (0.26 g) およびテトラヒドロフラン (30 mL) の混合物に、1, 1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (0.95 g) を室温に加え、15時間かき混ぜた。析出した結晶をろ過して除いた後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1、v/v) 溶出部から、1-(1-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}-2-プロペニル)-1H-1,2,4-トリアゾールの結晶を得た (0.48 g、収率45%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点115~116℃。

#### 実施例 111

3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (1.00 g)、[(1,3-チアゾール-4-イル)メチル]トリフェニルホスホニウムクロリド (1.27 g)、炭酸カリウム (0.44 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物を室温で15時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムク

ロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:3、v/v) で溶出して、2-(2-フリル)-4-( {2-メトキシ-4-[(1-フェニル-4-[(Z)-2-(1,3-チアゾール-4-イル)エテニル]-1H-ピラゾール3-イル}オキシ)メチル]フェノキシ}メチル)-5-メチル-1,3-オキサゾールを無色結晶として得た (0.40 g、収率34%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点137~138℃。

また、続いて得られる溶出部から2-(2-フリル)-4-( {2-メトキシ-4-[(1-フェニル-4-[(E)-2-(1,3-チアゾール-4-イル)エテニル]-1H-ピラゾール3-イル}オキシ)メチル]フェノキシ}メチル)-5-メチル-1,3-オキサゾールを無色結晶として得た (0.63 g、収率53%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点136~137℃。

#### 【0229】

##### 実施例112

メチレンジホスホン酸テトラエチル (265 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (5 mL) に水素化ナトリウム (60%、油性、40 mg) を加え、室温で20分かき混ぜた。反応混合物にN-(4-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール3-イル)-4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンズアミド (400 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (5 mL) を加え、室温で2時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を蒸留水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1から1:0、v/v) で溶出して、(E)-2-[3-( {4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンゾイル}アミノ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エテニルホスホン酸ジエチルを無色アモルファスとして得た (195 mg、収率37%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.29(6H, t, J = 6.9 Hz), 2.45(3H, s), 4.04-4.13(4H, m), 5.01(2H, s), 5.95(1H, dd, J = 17.6, 18.5 Hz), 7.00-7.05(2H, m), 7.26-7.33(1H, m), 7.39-7.46(6H, m), 7.57-7.60(2H, m), 7.90-7.95(2H, m), 7.98-8.02(2H, m), 8.07(1H, s), 8.76(1H, s).

## 実施例 1 1 3

3-[4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.80 g)、[(2-ピリジル)メチル]トリフェニルホスホニウムクロリド (0.94 g)、炭酸カリウム (0.33 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物を室温で15時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1、v/v) で溶出して、2-((E)-2-{3-[4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}エテニル)ピリジンを無色結晶として得た (0.68 g、収率76%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点135~136℃。

## 実施例 1 1 4

(2E)-3-{3-[4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}-2-プロペンアルデヒド (0.40 g) p-トルエンスルホニルメチルイソシアニド (0.17 g)、炭酸カリウム (0.11 g) およびメタノール (20 mL) の混合物を30分間加熱還流した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1、v/v) 溶出部から2-(2-フリル)-4-({2-メトキシ-4-[(4-[(E)-2-(1,3-オキサゾール5-イル)エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール3-イル]オキシ)メチル]フェノキシ}メチル)-5-メチル-1,3-オキサゾールを無色結晶として得た (0.23 g、収率53%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点137~138℃。

【 0 2 3 0 】

## 実施例 1 1 5

(2E)-3-{3-[4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-

ール]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラ  
 ズール-4-イル}-2-プロペン酸(0.78 g)のテトラヒドロフラン溶液(80 mL)に4-メチルモルホリン(0.20 g)とクロロ炭酸イソブチル(0.29 g)を順次、0℃で加えた。反応混合物を0℃で1時間かき混ぜ、不溶物をろ取して除き、ろ液をヒドラジン-水和物(0.38 g)とテトラヒドロフラン(20 mL)の混合物に0℃で滴下した。反応混合物を0℃で1時間かき混ぜた後、酢酸エチルで希釈した。酢酸エチル層を、水、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られる残留物、オルト酪酸トリメチル(0.67 g)、メタンスルホン酸(0.030 g)および1,4-ジオキサン(50 mL)の混合物を110℃で1時間かき混ぜた後、濃縮した。残留物に酢酸エチルを加え、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1、v/v)溶出部から、2-((E)-2-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラズール-4-イル}エテニル)-5-プロピル-1,3,4-オキサジアゾール)を無色結晶として得た(0.41 g、収率46%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点172~173℃。

#### 実施例 116

3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラズール-4-カルバル  
 デヒド(28.0 g)メチレンジホスホン酸テトラエチル(17.5 g)とN,N-ジメチルホルムアミド(300 mL)の混合物に水素化ナトリウム(60%、油性、2.43 g)を0℃で加えた。反応混合物を室温で2時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、2規定塩酸を加えて酸性とした後に、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、アセトン-ヘキサン(2:3、v/v)で溶出して、(Z)-2-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1



H-ピラゾール-4-イル}エテニルホスホン酸ジエチルを無色油状物として得た (1.94 g、収率5%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.31 (6H, t, J=7.2 Hz), 2.41 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.03-4.14 (4H, m), 5.07 (2H, s), 5.31 (2H, s), 5.43 (1H, dd, J=16.2, 14.4 Hz), 6.51-6.53 (1H, m), 6.96-7.07 (5H, m), 7.19-7.24 (1H, m), 7.39-7.45 (2H, m), 7.53-7.54 (1H, m), 7.67-7.71 (2H, m), 9.08 (1H, s)。

また、続いてアセトン-ヘキサン (1:1、v/v) で溶出して、(E)-2-[3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}エテニルホスホン酸ジエチルの結晶を得、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した (3.2 g、収率92%)。アセトン-水から再結晶して無色プリズム晶を得た。融点60~63℃。

#### 実施例 117

メチレンジホスホン酸テトラエチル (215 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (5 mL) に水素化ナトリウム (60%、油性、38 mg) を加え、室温で20分間かき混ぜた。反応混合物にN-(4-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンズアミド (433 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (5 mL) を加え、室温で2時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を蒸留水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1から1:0、v/v) 溶出部から (E)-2-[3-({3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンゾイル}アミノ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}エテニルホスホン酸ジエチルを無色アモルファスとして得た (205 mg、収率38%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.31 (6H, t, J = 7.1 Hz), 2.45 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.07-4.18 (4H, m), 5.12 (2H, s), 5.97 (1H, t, J = 18.1 Hz), 7.08-7.12 (1H, m), 7.32-7.36 (2H, m), 7.41-7.54 (6H, m), 7.55-7.66 (2H, m), 7.98-8.03 (3H, m),

8.11(1H, s), 8.44(1H, brs).

【0231】

実施例 118

(2E)-3- {3- [ (4- { [2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ} -3-メトキシベンジル) オキシ] -1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル} -2-プロペン酸 (0.50 g) のテトラヒドロフラン溶液 (80 mL) に 4-メチルモルホリン (0.12 g) とクロロ炭酸イソブチル (0.18 g) を順次、0℃ で加えた。反応混合物を 0℃ で 1 時間かき混ぜ、不溶物をろ取して除き、ろ液をヒドラジーン水和物 (0.24 g) とテトラヒドロフラン (20 mL) の混合物に 0℃ で滴下した。反応混合物を 0℃ で 1 時間かき混ぜた後、酢酸エチルで希釈した。酢酸エチル層を水、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られる残留物、オルトギ酸トリエチル (0.43 g)、メタンスルホン酸 (0.020 g) およびテトラヒドロフラン (80 mL) の混合物を 1.5 時間加熱還流後、反応混合物に酢酸エチルを加えた。酢酸エチル層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (3:2、v/v) 溶出部から、2-((E)-2-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}エテニル)-1,3,4-オキサジアゾール) を無色結晶として得た (0.28 g、収率 53%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 162~163℃。

実施例 119

4-[ (4-クロロメチル-2-メトキシフェノキシ) メチル]-2-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール (0.57 g)、1-フェニル-4-[2-(1,3-チアゾール-4-イル)エチル]-1H-ピラゾール 3-オール (0.38 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.060 g) を室温で加え、室温で 4 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫

酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1、v/v) 溶出部から2-(2-フリル)-4-({2-メトキシ-4-[(1-フェニル-4-[2-(1,3-チアゾール-4-イル)エチル]-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ)メチル]フェノキシ}メチル)-5-メチル-1,3-オキサゾールを無色結晶として得た (0.53 g、収率66%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点127~128℃。

#### 実施例 120

{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]酢酸(0.70 g)のテトラヒドロフラン溶液(80 mL)に4-メチルモルホリン(0.18 g)とクロロ炭酸イソブチル(0.27 g)を順次、0℃で加えた。反応混合物を0℃で1時間かき混ぜ、不溶物をろ取して除き、ろ液をヒドラジン-水和物(0.35 g)とテトラヒドロフラン(20 mL)の混合物に0℃で滴下した。反応混合物を0℃で1時間かき混ぜた後、酢酸エチルで希釈した。酢酸エチル層を水、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られる残留物、オルト酪酸トリメチル(0.62 g)、メタンスルホン酸(0.030 g)および1,4-ジオキサン(80 mL)の混合物を110℃で1時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に酢酸エチルを加えた。酢酸エチル層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (3:1、v/v) 溶出部から、2-({3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}メチル)-5-プロピル-1,3,4-オキサジアゾールを無色結晶として得た (0.51 g、収率63%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点102~103℃。

#### 【0232】

#### 実施例 121

{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}酢酸 (0.70 g)、トリエチルアミン (0.17 g) およびテトラヒドロフラン (30 mL) の混合物にクロロ炭酸エチル (0.18 g) を -30℃ で加え、同温で 40 分間かき混ぜた。反応混合物を 1-アミノ-2-クロロエタン塩酸塩 (0.81 g)、トリエチルアミン (0.71 g) およびテトラヒドロフラン (20 mL) の混合物に -30℃ で加え、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物、炭酸カリウム (0.24 g) および N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) の混合物を 90℃ で 2 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (50:1、v/v) 溶出部から 4-{[4-([4-(4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イルメチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ)メチル]-2-メトキシフェノキシ}メチル]-2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾールを無色結晶として得た (0.14 g、収率 18%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 95~96℃。

#### 実施例 122

{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}メタノール (0.50 g)、トリブチルホスフィン (0.40 g)、1H-1,2,4-トリアゾール (0.14 g) およびテトラヒドロフラン (50 mL) の混合物に 1,1'- (アゾジカルボニル) ジピペリジン (0.50 g) を室温で加え、15 時間かき混ぜた。析出した結晶をろ過して除いた後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (50:1、v/v) 溶出部から、1-([3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]メチル)-1H-1,2,4-トリアゾールの結晶を得

た (0.22 g、収率 41%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 149~150℃。

#### 実施例 123

3-[3-(3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル)オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]プロパン酸 (0.60 g) のテトラヒドロフラン溶液 (50 mL) に 4-メチルモルホリン (0.14 g) とクロロ炭酸イソブチル (0.20 g) を順次、0℃ で加えた。反応混合物を 0℃ で 1 時間かき混ぜた後、不溶物をろ取して除き、ろ液をヒドラジン-水和物 (0.28 g) とテトラヒドロフラン (20 mL) の混合物に 0℃ で滴下した。反応混合物を 0℃ で 1 時間かき混ぜた後、酢酸エチルで希釈した。酢酸エチル層を、水、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られる残留物、オルト酪酸トリメチル (0.49 g)、メタンスルホン酸 (0.020 g) および テトラヒドロフラン (50 mL) の混合物を 1.5 時間加熱還流した。反応混合物に酢酸エチルを加えた。酢酸エチル層を、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1、v/v) 溶出部から、2-[2-[3-(3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル)オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]エチル]-5-プロピル-1,3,4-オキサジアゾールを無色結晶として得た (0.42 g、収率 63%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 85~86℃。

#### 【0233】

#### 実施例 124

(2E)-3-[3-[(4-[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ)-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]-2-プロパン酸 (0.60 g)、4-メチルモルホリン (0.28 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.21 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (0.17 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) の混合物を室温で 30 分かき

混ぜた後、N'-ヒドロキシブタンイミドアミド (0.14 g) を加え、さらに室温で15時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物にキシレン (50 mL) を加え、24時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1:2、v/v) 溶出部から、5-((E)-2-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}エテニル)-3-プロピル-1,2,4-オキサジアゾール)を無色結晶として得た (0.12 g、収率18%)。酢酸エチルーヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点192~193℃。

#### 実施例 125

(2E)-3-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}-2-プロペン酸 (0.50 g) のテトラヒドロフラン溶液 (80 mL) に4-メチルモルホリン (0.12 g) とクロロ炭酸イソブチル (0.18 g) を順次、0℃で加えた。反応混合物を0℃で1時間かき混ぜた後、不溶物をろ取して除き、ろ液をヒドラジン-水和物 (0.24 g) とテトラヒドロフラン (20 mL) の混合物に0℃で滴下した。反応混合物を0℃で1時間かき混ぜた後、酢酸エチルで希釈した。酢酸エチル層を水、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られる残留物、オルト酢酸トリエチル (0.47 g)、メタンスルホン酸 (0.020 g) およびテトラヒドロフラン (50 mL) の混合物を1.5時間加熱還流した。反応混合物に酢酸エチルを加えた。酢酸エチル層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (2:1、v/v) 溶出部から、2-((E)-2-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}エテニル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール)を無色結晶として得た (

0.16 g、収率30%)。酢酸エチルーヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点186~187℃。

#### 実施例126

(2E)-3-[3-[(4-[[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]-2-プロペン酸(0.50 g)のテトラヒドロフラン溶液(80 mL)に4-メチルモルホリン(0.12 g)とクロロ炭酸イソブチル(0.18 g)を順次、0℃で加えた。反応混合物を0℃で1時間かき混ぜた後、不溶物をろ取して除き、ろ液をヒドラジン-水和物(0.24 g)とテトラヒドロフラン(20 mL)の混合物に0℃で滴下した。反応混合物を0℃で1時間かき混ぜた後、反応混合物を酢酸エチルで希釈した。酢酸エチル層を水、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られる残留物、オルトプロピオン酸トリエチル(0.50 g)、メタンスルホン酸(0.020 g)およびテトラヒドロフラン(50 mL)の混合物を1.5時間加熱還流した。反応混合物に酢酸エチルを加えた。酢酸エチル層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(3:2、v/v)溶出部から、2-エチル-5-((E)-2-[3-[(4-[[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エテニル)-1,3,4-オキサジアゾールを無色結晶として得た(0.23 g、収率42%)。酢酸エチルーヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点183~184℃。

#### 【0234】

#### 実施例127

(2E)-3-[3-[(4-[[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]-2-プロペン酸(0.50 g)のテトラヒドロフラン溶液(80 mL)に4-メチルモルホリン(0.12 g)とクロロ炭酸イソブチル(0.18 g)を順次、0℃で加えた。反応混合物を0℃で1時間かき混ぜた後、不溶物をろ

取して除き、ろ液をヒドラジン-水和物(0.24 g)とテトラヒドロフラン(20 mL)の混合物に0℃で滴下した。反応混合物を0℃で1時間かき混ぜた後、酢酸エチルで希釈した。酢酸エチル層を水、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られる残留物、オルトペンタン酸トリエチル(0.47 g)、メタンスルホン酸(0.020 g)およびテトラヒドロフラン(50 mL)の混合物を1.5時間加熱還流した。反応混合物に酢酸エチルを加えた。酢酸エチル層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1, v/v)溶出部から、2-((E)-2-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}エテニル)-5-プロピル-1,3,4-オキサジアゾールを無色結晶として得た(0.39 g、収率67%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点165~166℃。

#### 実施例 128

3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド(2.0 g)、(メチルチオ)メチルホスホン酸ジエチル(0.89 g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(50 mL)の混合物に水素化ナトリウム(60%、油性、0.20 g)を室温に加えた後、室温で15時間かき混ぜた。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:2, v/v)で溶出して、無色結晶を得た。得られた結晶とテトラヒドロフラン(50 mL)の混合物にm-クロロ過安息香酸(0.66 g)を室温に加え、同温で2時間かき混ぜた。反応混合物に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、室温で10分間かき混ぜた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール(100:1, v/v)で溶出して、2-(2-フ



リル)-4-(12-メトキシ-4-[(4-[(E)-2-(メチルスルフィニル)エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)メチル]フェノキシ}メチル)-5-メチル-1,3-オキサゾールを無色結晶として得た(0.81g、収率36%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点156~157℃。

また、続いて得られる溶出部から2-(2-フリル)-4-(12-メトキシ-4-[(4-[(Z)-2-(メチルスルフィニル)エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)メチル]フェノキシ}メチル)-5-メチル-1,3-オキサゾールを無色結晶として得た(0.33g、収率15%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点180~181℃。

#### 実施例 129

メチレンジホスホン酸テトラエチル(357mg)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(5mL)に水素化ナトリウム(60%、油性、54mg)を加え、室温で20分間かき混ぜた。反応混合物にN-(4-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-[3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェニル]アセトアミド(590mg)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(5mL)を加え、室温で2時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を蒸留水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1から1:0、v/v)で溶出し、(E)-2-[3-[(3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェニル]アセチル)アミノ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}エテニルホスホン酸ジエチルを無色アモルファスとして得た(159mg、収率21%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.34(6H, t, J = 7.0 Hz), 2.43(3H, s), 3.74(2H, s), 3.87(3H, s), 4.04-4.18(4H, m), 5.04(2H, s), 5.91(1H, t, J = 18.1 Hz), 6.86-6.90(2H, m), 7.04-7.08(1H, m), 7.25-7.47(7H, m), 7.55-7.58(2H, m), 7.78(1H, s), 7.96-8.03(2H, m), 8.06(1H, s).

【0235】

## 実施例 130

2-(2-フリル)-4-( {2-メトキシ-4-[(4-[(E)-2-(メチルスルフィニル)エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル} オキシ)メチル]フェノキシ}メチル)-5-メチル-1,3-オキサゾール (0.47 g) とテトラヒドロフラン (30 mL) の混合物にm-クロロ過安息香酸 (0.18 g) を室温に加え、同温で1時間かき混ぜた。反応混合物に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、室温で10分間かき混ぜた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1、v/v) で溶出し、2-(2-フリル)-4-( {2-メトキシ-4-[(4-[(E)-2-(メチルスルホニル)エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル} オキシ)メチル]フェノキシ}メチル)-5-メチル-1,3-オキサゾールを無色結晶として得た (0.41 g、収率85%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点152~153℃。

## 実施例 131

2-(2-フリル)-4-( {2-メトキシ-4-[(4-[(Z)-2-(メチルスルフィニル)エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル} オキシ)メチル]フェノキシ}メチル)-5-メチル-1,3-オキサゾール (0.20 g) とテトラヒドロフラン (20 mL) の混合物にm-クロロ過安息香酸 (0.08 g) を室温に加え、同温で1時間かき混ぜた。反応混合物に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、室温で10分間かき混ぜた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1、v/v) で溶出して、2-(2-フリル)-4-( {2-メトキシ-4-[(4-[(Z)-2-(メチルスルホニル)エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル} オキシ)メチル]フェノキシ}メチル)-5-メチル-1,3-オキサゾールを無色結晶として得た (0.15 g、収率71%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点158~159℃。

## 実施例 132

(2E)-3-[1-ベンジル-3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-イル]-2-プロペン酸(0.51 g)のテトラヒドロフラン溶液(80 mL)に4-メチルモルホリン(0.12 g)とクロロ炭酸イソブチル(0.18 g)を順次、0℃で加えた。反応混合物を0℃で1時間かき混ぜた後、不溶物をろ取して除き、ろ液をヒドラジン-水和物(0.24 g)とテトラヒドロフラン(20 mL)の混合物に0℃で滴下した。反応混合物を0℃で1時間かき混ぜた後、酢酸エチルで希釈した。酢酸エチル層を水、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られる残留物、オルト酪酸トリメチル(0.34 g)、メタンスルホン酸(0.020 g)とテトラヒドロフラン(50 mL)の混合物を1.5時間加熱還流した。反応混合物に酢酸エチルを加えた。酢酸エチル層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1、v/v)溶出部から、2-((E)-2-[1-ベンジル-3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-イル]エテニル)-5-プロピル-1,3,4-オキサジアゾールを無色結晶として得た(0.34 g、収率59%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点146~147℃。

### 【0236】

#### 実施例 133

(2E)-3-[5-({4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェノキシ}メチル)-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル]-2-プロペン酸(0.30 g)のテトラヒドロフラン溶液(20 mL)に4-メチルモルホリン(0.08 g)とクロロ炭酸イソブチル(0.11 g)を順次、0℃で加えた。反応混合物を0℃で1時間かき混ぜた後、不溶物をろ取して除き、ろ液をヒドラジン-水和物(0.15 g)とテトラヒドロフラン(20 mL)の混合物に0℃で滴下した。反応混合物を0℃で1時間かき混ぜた後、酢酸エチルで希釈した。酢酸エチル層を水、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無

水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られる残留物、オルト酪酸トリメチル(0.27 g)、メタンスルホン酸(0.020 g)およびテトラヒドロフラン(20 mL)の混合物を1.5時間加熱還流した。反応混合物に酢酸エチルを加えた。酢酸エチル層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1、v/v)溶出部から、2-{(E)-2-[5-{(4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェノキシ}メチル)-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル]エテニル}-5-プロピル-1,3,4-オキサジアゾール}を無色結晶として得た(0.27 g、収率79%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点119~120℃。

#### 実施例 134

5-{(4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェノキシ}メチル)-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-カルバルデヒド(0.50 g)、メチレンジホスホン酸テトラエチル(0.35 g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)の混合物に水素化ナトリウム(60%、油性、0.05 g)を室温に加えた後、同温で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(2:1、v/v)溶出部から、(E)-2-[5-{(4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェノキシ}メチル)-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル]エテニルホスホン酸ジエチルを無色結晶として得た(0.41 g、収率62%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点124~125℃。

#### 実施例 135

3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒド(1.0 g)、ジエチルホスホノ酢酸エチル(0.52 g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(30 mL)の混合物に水素化ナトリウム(60%、油性、

0.10 g) を氷冷下に加え、室温で15時間かき混ぜた。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、(2E)-3-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル}-2-プロペン酸エチルを無色結晶として得た(0.87 g、収率74%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点127~128℃。

### 【0237】

#### 実施例136

(2E)-3-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル}-2-プロペン酸エチル(0.73 g)、テトラヒドロフラン(5 mL)およびエタノール(5 mL)の混合物に、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5 mL)を加え、1時間加熱還流した。反応混合物に1規定塩酸(5 mL)と水を加えて中和し、析出した結晶をろ取して、(2E)-3-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル}-2-プロペン酸を無色結晶として得た(0.65 g、収率94%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点191~192℃。

#### 実施例137

3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒド(0.50 g)、メチレンジホスホン酸テトラエチル(0.32 g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)の混合物に水素化ナトリウム(60%、油性、0.05 g)を室温に加え、同温で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(3:1、v/v)溶出部から、(E)-2-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メ

トキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル}エテニルホスホン酸ジエチルを無色油状物として得た(0.43g、収率69%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.32 (6H, t, J=7.0 Hz), 2.41 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.01-4.17 (4H, m), 5.07 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.06-6.24 (2H, m), 6.52 (1H, dd, J=3.8, 1.8 Hz), 6.95-7.03 (4H, m), 7.25 (1H, dd, J=22.0, 17.4 Hz), 7.35-7.55 (6H, m)。

#### 実施例 138

(2E)-3-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル}-2-プロペン酸(0.54g)のテトラヒドロフラン溶液(50mL)に4-メチルモルホリン(0.13g)とクロロ炭酸イソブチル(0.19g)を順次、0℃で加えた。反応混合物を0℃で1時間かき混ぜた後、不溶物をろ取して除き、ろ液をヒドラジン-水和物(0.25g)とテトラヒドロフラン(50mL)の混合物に0℃で滴下した。反応混合物を0℃で1時間かき混ぜた後、酢酸エチルで希釈した。酢酸エチル層を水、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られる残留物、オルト酪酸トリメチル(0.44g)、メタンスルホン酸(0.020g)およびテトラヒドロフラン(50mL)の混合物を1.5時間加熱還流した。反応混合物に酢酸エチルを加えた。酢酸エチル層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1、v/v)溶出部から、2-((E)-2-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル}エテニル)-5-プロピル-1,3,4-オキサジアゾール)を無色結晶として得た(0.38g、収率64%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点107~108℃。

【0238】

#### 実施例 139

3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ

{-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒド (1.00 g)、[(1,3-チアゾール-4-イル)メチル]トリフェニルホスホニウムクロリド (1.27 g)、炭酸カリウム (0.44 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物を室温で15時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1、v/v) で溶出して、2-(2-フリル)-4-({2-メトキシ-4-[(1-フェニル-5-[(E)-2-(1,3-チアゾール-4-イル)エテニル]-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)メチル]フェノキシ)メチル)-5-メチル-1,3-オキサゾールを無色結晶として得た (0.77 g、収率78%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点154~155℃。

#### 実施例 140

3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒド (0.70 g)、[(2-ピリジル)メチル]トリフェニルホスホニウムクロリド (0.82 g)、炭酸カリウム (0.29 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物を室温で15時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1、v/v) で溶出して、2-((E)-2-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル}エテニル)ピリジン)を無色結晶として得た (0.65 g、収率74%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点122~123℃。

#### 実施例 141

4-[(4-クロロメチル-2-メトキシフェノキシ)メチル]-2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール (0.30 g)、1-フェニル-5-[2-(ピリジン-2-イル)エチル]-1H-ピラゾール-3-オール (0.43 g) およびN,

N-ジメチルホルムアミド (20 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.050 g) を室温に加え、同温で15時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1、v/v) 溶出部から2-(2-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル}エチル)ピリジンを無色油状物として得た (0.47 g、収率76%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点104~105℃。

### 【0239】

#### 実施例 142

4-[ (4-クロロメチル-2-メトキシフェノキシ) メチル]-2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール (0.32 g)、2-(3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)エチルホスホン酸ジエチル (0.40 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.040 g) を室温に加え、同温で15時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1、v/v) 溶出部から2-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル}エチルホスホン酸ジエチルを無色結晶として得た (0.29 g、収率47%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点76~77℃。

#### 実施例 143

{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル}メタノール (0.50 g)、トリブチルホスフィン (0.61 g)、1H-1,2,4-トリアゾール (0.21 g) およびテトラヒドロフラン (80 mL) の混合物に1,1'- (アゾジカルボニル) ジピペリジン (0.75 g) を室温に加え、1



5 時間かき混ぜた。反応混合物に酢酸エチルを加えた。酢酸エチル層を 1 規定塩酸、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2 : 1、v/v) 溶出部から、1-([3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]メチル)-1H-1,2,4-トリアゾールの結晶を得た (0.47 g、収率 85%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 95~96℃。

#### 実施例 144

3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.60 g)、メチレンジホスホン酸テトラメチル (0.32 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.05 g) を室温に加え、同温で 15 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (3 : 1、v/v) 溶出部から、(E)-2-[3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エテニルホスホン酸ジメチルを無色結晶として得た (0.56 g、収率 79%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 107~108℃。

#### 【0240】

#### 実施例 145

3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.70 g)、メチレンジホスホン酸テトライソプロピル (0.59 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.06 g) を室温に加え、同温で 15 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水

硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1、v/v) 溶出部から、(E)-2-[3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エテニルホスホン酸ジイソプロピルを無色結晶として得た (0.61 g、収率 67%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 152 ~ 153 °C。

#### 実施例 146

3-({3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル}オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.50 g)、メチレンジホスホン酸テトラエチル (0.32 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.05 g) を室温に加え、同温で 15 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (3:1、v/v) 溶出部から、(E)-2-[3-({3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル}オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エテニルホスホン酸ジエチルを無色結晶として得た (0.43 g、収率 68%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 92 ~ 93 °C。

#### 実施例 147

3-({4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル}オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.60 g)、メチレンジホスホン酸テトラエチル (0.40 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.05 g) を室温に加え、同温で 15 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (3:1、v/v) 溶出部から、(E)-2-[3-({4-[(5-メチル-2-

ーフェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル)オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エテニルホスホン酸ジエチルを無色結晶として得た(0.51g、収率65%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点109~110℃。

#### 【0241】

##### 実施例148

3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}ベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド(0.37g)、メチレンジホスホン酸テトラエチル(0.26g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)の混合物に水素化ナトリウム(60%、油性、0.04g)を室温に加え、同温で15時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(3:1、v/v)溶出部から、(E)-2-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}ベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}エテニルホスホン酸ジエチルを無色結晶として得た(0.31g、収率65%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点131~132℃。

##### 実施例149

3-[(3-エトキシ-4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}ベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド(0.44g)、メチレンジホスホン酸テトラエチル(0.31g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)の混合物に水素化ナトリウム(60%、油性、0.05g)を室温に加え、同温で15時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(3:1、v/v)溶出部から、(E)-2-{3-[(3-エトキシ-4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}ベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}エテニル

ホスホン酸ジエチルを無色結晶として得た (0.34 g、収率 55%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 117~118℃。

#### 実施例 150

3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.80 g)、[(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]トリフェニルホスホニウムクロリド (0.98 g)、炭酸カリウム (0.33 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物を室温で 15 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:3、v/v) で溶出し、2-(2-フリル)-4-([2-メトキシ-4-[(4-[(Z)-2-(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ)メチル]フェノキシ)メチル)-5-メチル-1,3-オキサゾールを無色結晶として得た (0.33 g、収率 35%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し無色プリズム晶を得た。融点 164~165℃。

また、続いて得られる溶出部から 2-(2-フリル)-4-([2-メトキシ-4-[(4-[(E)-2-(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ)メチル]フェノキシ)メチル)-5-メチル-1,3-オキサゾールを無色結晶として得た (0.45 g、収率 48%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 111~112℃。

#### 【0242】

#### 実施例 151

メチレンジホスホン酸テトラエチル (277 mg) の N,N-ジメチルホルムアミド溶液 (5 mL) に水素化ナトリウム (60%、油性、38 mg) を加え、室温で 20 分間かき混ぜた。反応混合物に N-(4-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-4-([2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ)-3-メトキシベンズアミド (400 mg) の N,N-ジメチルホルムアミド溶液 (5 mL) を加え、室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注

ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を蒸留水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1 から 1:0、v/v)、次いでメタノール-酢酸エチル (0:1 から 0.5:9.5、v/v) で溶出して、(E)-2-[3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンゾイル)アミノ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エテニル]ホスホン酸ジエチルを無色アモルファスとして得た (380 mg、収率 75%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.30 (6H, t, J = 7.1 Hz), 2.43 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.02-4.17 (4H, m), 5.10 (2H, m), 5.96 (1H, t = 18.0 Hz), 6.51-6.53 (1H, m), 6.96-7.06 (2H, m), 7.31-7.34 (1H, m), 7.40-7.55 (6H, m), 7.59-7.64 (2H, m), 8.10 (1H, s), 8.73 (1H, s).

#### 実施例 152

3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.60 g)、[(2-エチル-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]トリフェニルホスホニウムクロリド (0.76 g)、炭酸カリウム (0.25 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) の混合物を室温で 15 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2、v/v) で溶出して、4-[(4-{[4-[(Z)-2-(2-エチル-1,3-チアゾール-4-イル)エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ)メチル]-2-メトキシフェノキシ]メチル)-2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾールを無色結晶として得た (0.15 g、収率 21%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 132~133℃。

また、続いて得られる溶出部から 4-[(4-{[4-[(E)-2-(2-エチル-1,3-チアゾール-4-イル)エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ)メチル]-2-メトキシフェノキシ]メチル)-2-(2-フリル)-5-メチル-

1,3-オキサゾールを無色結晶として得た (0.25 g、収率 35%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 108~109℃。

#### 実施例 153

メチレンジホスホン酸テトラエチル (186 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (5 mL) に水素化ナトリウム (60%、油性、28 mg) を加え、室温で 20 分間かき混ぜた。反応混合物に N-(4-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシフェニル)アセトアミド (300 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (5 mL) を加え、室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を蒸留水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1 から 1:0, v/v) 次いでメタノール酢酸エチル (0:1 から 0.5:9.5, v/v) で溶出して、(E)-2-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンゾイル)アミノ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}エテニルホスホン酸ジエチルを無色油状物として得た (240 mg、収率 63%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.35 (6H, t, J = 7.2 Hz), 2.42 (3H, s), 3.75 (2H, s), 3.89 (3H, s), 4.04-4.19 (4H, m), 5.05 (2H, m), 5.90 (1H, t = 18.2 Hz), 6.51-6.53 (1H, m), 6.91-7.07 (4H, m), 7.23-7.60 (8H, m), 8.05 (1H, s).

#### 【0243】

#### 実施例 154

4-(4-クロロメチル-2-エトキシフェノキシ)メチル-5-メチル-2-(2-フリル)-1,3-オキサゾール (0.56 g)、3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.25 g) および N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.06 g) を室温で加えた。反応混合物を室温で 30 分間かき混ぜた後、90℃で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィーに付し、テトラヒドロフラン-ヘキサン (1:1、v/v) 溶出部から、3-[(3-エトキシ-4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}ベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドを無色結晶として得た (0.56 g、収率 86%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 149~150℃。

#### 実施例 155

(2E)-3-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}-N-メトキシ-N-メチル-2-プロペンアミド (0.40 g) とテトラヒドロフラン (30 mL) の混合物にメチルマグネシウムブロミド (1M テトラヒドロフラン溶液、2.8 mL) を 0℃ で滴下した後、室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物に 1 規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2、v/v) 溶出部から (3E)-4-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}-3-ブテン-2-オンを無色結晶として得た (0.25 g、収率 68%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 177~178℃。

#### 実施例 156

(2E)-3-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}-N-メトキシ-N-メチル-2-プロペンアミド (0.40 g) とテトラヒドロフラン (30 mL) の混合物にエチルマグネシウムブロミド (1M テトラヒドロフラン溶液、4.2 mL) を 0℃ で滴下した後、室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物に 1 規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1、v/v) 溶出

部から (1E)-1-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}-1-ペンテン-3-オンを無色結晶として得た (0.13 g、収率 34%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 167~168℃。

#### 【0244】

##### 実施例 157

(2E)-3-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}-N-メトキシ-N-メチル-2-プロペンアミド (0.80 g) とテトラヒドロフラン (30 mL) の混合物にプロピルマグネシウムブロミド (2M テトラヒドロフラン溶液、4.2 mL) を 0℃ で滴下した後、室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物に 1 規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1、v/v) 溶出部から (1E)-1-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}-1-ヘキセン-3-オンを無色結晶として得た (0.32 g、収率 41%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 167~168℃。

##### 実施例 158

(E)-2-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}エテニルホスホン酸ジエチル (0.40 g) とアセトニトリル (20 mL) の混合物にトリメチルシリルブロミド (0.40 g) を室温に加えた。反応混合物を室温で 1 時間かき混ぜた後にトリメチルシリルブロミド (0.30 g) を再び加え、さらに 1 時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、(E)-2-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-



イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}エテニルホスホン酸を淡黄色結晶として得た(0.28g、収率76%)。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点138~140℃。

#### 実施例159

5-{[(4-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール3-イル)オキシ]メチル}-2-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}安息香酸メチル(0.83g)、メチレンジホスホン酸テトラエチル(0.52g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)の混合物に水素化ナトリウム(60%、油性、0.080g)を室温で加えた後、同温で15時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(3:2から9:1、v/v)で溶出して、5-[(4-[(E)-2-(ジエトキシホスホリル)エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ]メチル]-2-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}安息香酸メチルを無色結晶として得た(0.55g、収率53%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点92~93℃。

#### 【0245】

#### 実施例160

5-[(4-[(E)-2-(ジエトキシホスホリル)エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ]メチル]-2-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}安息香酸メチル(0.40g)、テトラヒドロフラン(2mL)およびエタノール(2mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(1mL)を加え、50℃で1時間かき混ぜた。反応混合物に1規定塩酸(1mL)と水を加え、析出した結晶をろ取して、5-[(4-[(E)-2-(ジエトキシホスホリル)エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ]メチル]-2-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}安息香酸を無色結晶として得た(0.29g、収率74%)。テトラヒドロ

フラン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 169~170℃。

#### 実施例 161

3-[(6-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}ピリジン-3-イル)メトキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.40 g)、メチレンジホスホン酸テトラエチル (0.28 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.040 g) を室温で加えた後、同温で 15 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (3:1、v/v) で溶出して、(E)-2-{3-[(6-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}ピリジン-3-イル)メトキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}エテニルホスホン酸ジエチルを無色結晶として得た (0.38 g、収率 71%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 134~135℃。

#### 実施例 162

N,N-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.56 g) と N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) の混合物にトリエチルアミン (0.69 g) を室温に加え、15 分間かき混ぜた。反応混合物に (2E)-3-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}-2-プロペン酸 (2.0 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (1.09 g) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (0.87 g) を加え、さらに室温で 20 時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、析出した結晶をろ取して、(2E)-3-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}-N-メトキシ-N-メチル-2-プロペンアミドを無色結晶として得た (1.92 g、収率 88%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 173~174℃。

## 【0246】

## 実施例 163

5-(クロロメチル)-2-[[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]安息香酸メチル (1.16 g)、3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.50 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.12 g) を室温で加えた後、90℃で2時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、5-[(4-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ]メチル]-2-[[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]安息香酸メチルを無色結晶として得た (1.07 g、収率77%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点173~174℃。

## 実施例 164

5-クロロメチル-2-[[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]ピリジン (0.58 g)、3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.30 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.07 g) を室温で加え、90℃で2時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3、v/v) で溶出して、3-[(6-[[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]ピリジン-3-イル)メトキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドを無色結晶として得た (0.56 g、収率77%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点122~123℃。

## 実施例 165

3-[(4-[[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデ

ヒド (1.50 g)、ジエチルホスホノ酢酸エチル (0.87 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.17 g) を室温に加え、同温で 15 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、析出した結晶をろ取して、(2E)-3-{3-[(4-{2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル}]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル}-2-プロペン酸エチルを無色結晶として得た (1.60 g、収率 92%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 135~136℃。

#### 【0247】

##### 実施例 166

3-[(4-{2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル}]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.60 g)、メチレンジホスホン酸テトラエチル (0.43 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.070 g) を室温に加え、同温で 15 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (4:1 から 9:1、v/v) で溶出して、(E)-2-{3-[(4-{2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル}]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル}エテニルホスホン酸ジエチルを無色結晶として得た (0.43 g、収率 55%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 72~73℃。

##### 実施例 167

3-[(4-{2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル}]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.50 g)、[(1,3-チアゾール-4-イル)メチル]トリフェニルホスホニウムクロリド (0.95 g)、炭酸カリウム (0.33 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) の混合物を室温で 15 時間かき混ぜた後、さ

らに50℃で3時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1から3:1、v/v)で溶出して、2-(2-フリル)-4-({2-メトキシ-4-[(1-メチル-4-[(Z)-2-(1,3-チアゾール-4-イル)エテニル]-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)メチル]フェノキシ}メチル)-5-メチル-1,3-オキサゾールを無色結晶として得た(0.16g、収率26%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点97~98℃。

また、続いて得られる溶出部から2-(2-フリル)-4-({2-メトキシ-4-[(1-メチル-4-[(E)-2-(1,3-チアゾール-4-イル)エテニル]-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)メチル]フェノキシ}メチル)-5-メチル-1,3-オキサゾールを無色結晶として得た(0.22g、収率36%)。酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点134~135℃。

#### 実施例168

1-エチル-3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド(0.50g)、ジエチルホスホ酢酸エチル(0.27g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に水素化ナトリウム(60%、油性、0.05g)を室温で加え、同温で15時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、析出した結晶をろ取して、(2E)-3-{1-エチル-3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-イル}-2-プロペン酸エチルを無色結晶として得た(0.51g、収率91%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点149~150℃。

【0248】

#### 実施例169

1-エチル-3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルバルデ

ヒド (0.50 g)、メチレンジホスホン酸テトラエチル (0.35 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.050 g) を室温に加え、同温で 15 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (9:1, v/v) で溶出して、(E)-2-{1-エチル-3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-イル}エテニルホスホン酸ジエチルを無色結晶として得た (0.41 g、収率 65%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 82~84℃。

#### 実施例 170

3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.50 g)、メチレンジホスホン酸テトラエチル (0.30 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.060 g) を室温に加え、同温で 15 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (100:1, v/v) で溶出して、(E)-2-[3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]エテニルホスホン酸ジエチルを無色結晶として得た (0.06 g、収率 15%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 95~96℃。

#### 実施例 171

4-[(4-クロロメチル-2-メトキシフェノキシ)メチル]-2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール (7.63 g)、3-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (3.0 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.78 g) を

室温で加え、90℃で2時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルを淡褐色結晶として得た(8.03g、収率98%)。アセトン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点117~118℃。

#### 【0249】

##### 実施例172

4-[(4-クロロメチル-2-メトキシフェノキシ)メチル]-2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール(3.50g)、1-エチル-3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(1.50g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(30mL)の混合物に水素化ナトリウム(60%、油性、0.36g)を室温で加え、90℃で2時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(2:1、v/v)溶出部から、1-エチル-3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルを無色結晶として得た(2.94g、収率75%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点114~115℃。

##### 実施例173

(E)-2-[3-{[4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンゾイル]アミノ}-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エテニルホスホン酸ジエチル(50mg)、水素化ナトリウム(60%、油性、3.9mg)およびN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)の混合物にヨウ化メチル(14mg)をかき混ぜながら加え、さらに室温で2時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を蒸留水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物を逆相分配-高速液体クロマトグラフィー(0.1%トリフルオロ酢酸を含む蒸留水/アセトニトリル溶

出)で精製し、無色油状物を得た。残留トリフルオロ酢酸を除去するため、該油状物に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、(E)-2-[3-(メチル{4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンゾイル}アミノ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エテニルホスホン酸ジエチルを無色油状物として得た (42.5 mg、収率83%)

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.36 (6H, t, J = 7.1Hz), 2.39 (3H, s), 3.49 (3H, s), 4.03-4.16 (4H, m), 4.91 (2H, s), 5.90 (1H, t, J = 17.9Hz), 6.80 (2H, d, J = 9.0Hz), 7.04-7.60 (11H, m), 7.93-8.00 (3H, m)

#### 実施例 174

3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (7.54 g) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に、0℃で水素化リチウムアルミニウム (0.61 g) を加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物 (5.19 g) を加え、室温で30分かき混ぜた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (5:1、v/v) 溶出部から、3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル}メタノールを無色結晶として得た (4.15 g、収率61%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点132~133℃。

#### 【0250】

#### 実施例 175

1-エチル-3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (2.80 g) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に0℃で水素化リチウムアルミニウム (0.22 g) を加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物 (1.87 g) を加え、室温で30分かき



混ぜた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮して、{1-エチル-3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-イル}メタノールを無色結晶として得た(2.32g、収率91%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点117~118℃。

#### 実施例 176

{4-エトキシカルボニル-3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}酢酸エチル(1.24g)のテトラヒドロフラン(30mL)溶液に0℃で水素化リチウムアルミニウム(0.17g)を加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物(1.48g)を加え、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮して、2-[3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-4-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]エタノールを無色結晶として得た(0.73g、収率70%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点120~122℃。

#### 実施例 177

{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル}メタノール(3.80g)、活性二酸化マンガン(12.0g)およびテトラヒドロフラン(150mL)の混合物を室温で15時間かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮し、得られた結晶をろ取して、3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドを得た(3.64g、収率97%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点155~156℃。

【0251】

## 実施例 178

{1-エチル-3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-イル}メタノール (2.19 g)、活性二酸化マンガン (6.0 g) およびテトラヒドロフラン (100 mL) の混合物を室温で15時間かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮し、得られた結晶をろ取して、1-エチル-3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドを得た (1.95 g、収率89%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点103~104℃。

## 実施例 179

2-[3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-4-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]エタノール (0.63 g)、活性二酸化マンガン (1.5 g) およびテトラヒドロフラン (100 mL) の混合物を室温で15時間かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮し、得られた結晶をろ取して、3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドを得た (0.61 g、収率97%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点149~150℃。

## 実施例 180

{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}酢酸 (0.20 g)、N,N-ジメチルホルムアミド (0.02 mL) およびテトラヒドロフラン (5 mL) の混合物にオキサリルクロリド (0.06 g) を室温で加えた。反応混合物を室温で1時間かき混ぜた後、濃縮した。残留物に亜りん酸トリエチル (1.0 mL) を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物にジエチルエーテルを加え、析出した結晶をろ取して、(E)-2-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベ

ンジル)オキシ}-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}-1-ヒドロキシエテ  
ニルホスホン酸ジエチルを淡黄色結晶として得た(0.14g、収率56%)。  
酢酸エチル-ジエチルエーテルから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点14  
7~149℃。

### 【0252】

#### 実施例181

tert-ブトキシカリウム(0.19g)とテトラヒドロフラン(10mL)の混  
合物にトルエンスルホニルメチルイソシアニド(0.23g)のテトラヒドロフ  
ラン(5mL)溶液を-30℃で滴下し、同温で10分間かき混ぜた。反応混合  
物に(2E)-3-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4  
-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾ  
ール-4-イル}-2-プロペンアルデヒド(0.60g)のテトラヒドロフラン(5  
mL)溶液を-40℃で滴下し、同温で1時間かき混ぜた。反応混合物を氷水  
に注ぎ、酢酸を加えて中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗  
浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムク  
ロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(2:1, v/v)溶出部から  
黄色結晶を得た。該結晶とテトラヒドロフラン(30mL)の混合物にトリエチ  
ルアミン(0.61g)を-10℃で加えた。反応混合物にオキシ塩化りん(0  
.21g)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液を加え、-10℃で30分間  
かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩  
水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物、メチ  
ルアミン(2Mテトラヒドロフラン溶液、15mL)およびメタノール(15m  
L)の混合物を室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、得られた残留物  
をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール(10  
:1, v/v)溶出部から2-(2-フリル)-4-({2-メトキシ-4-[(4-{(E)-  
2-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)エテニル]-1-フェニル-1H-ピ  
ラゾール-3-イル}オキシ)メチル]フェノキシ}メチル)-5-メチル-1,3-オキサ  
ゾールを無色結晶として得た(0.19g、収率28%)。酢酸エチル-ヘキサ  
ンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点144~145℃。

## 実施例 182

tert-ブトキシカリウム (0.27 g) とテトラヒドロフラン (10 mL) の混合物にトルエンスルホニルメチルイソシアニド (0.31 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を -30℃ で滴下し、同温で 10 分間かき混ぜた。反応混合物に (2E)-3-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}-2-プロペンアルデヒド (0.83 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を -40℃ で滴下し、同温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1, v/v) 溶出部から黄色結晶を得た。該結晶とテトラヒドロフラン (50 mL) の混合物にトリエチルアミン (0.81 g) を -10℃ で加えた。反応混合物にオキシ塩化りん (0.29 g) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液を加え、-10℃ で 30 分間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物、エチルアミン (70% 水溶液、3 mL) およびメタノール (10 mL) の混合物を室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (10:1, v/v) 溶出部から 4-({4-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)メチル]-2-メトキシフェノキシ}メチル)-2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾールを淡黄色結晶として得た (0.19 g、収率 21%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して淡黄色針状晶を得た。融点 130~132℃。

## 実施例 183

(2E)-3-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}-2-プロペンアルデヒド (0.51 g)、メチレンジホスホン酸テトラエチル (0.32 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) の混合

物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.050 g) を室温に加え、同温で15時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (8:1、v/v) 溶出部から、(1E, 3E)-4-{3-[4-{2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル}メトキシ]-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}-1,3-ブタジエニルホスホン酸ジエチルを無色結晶として得た (0.53 g、収率82%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点143~144℃。

### 【0253】

#### 実施例 184

(2E)-3-{3-[4-{2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル}メトキシ]-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}-2-プロペンアミド (2.50 g)、ローソン試薬 (2.26 g) およびピリジン (15 mL) の混合物を30分間加熱還流した。反応混合物を濃縮後、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1、v/v) 溶出部から、(2E)-3-{3-[4-{2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル}メトキシ]-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}-2-プロペンチオアミドを黄色結晶として得た (0.56 g、収率22%)。酢酸エチル-ジエチルエーテルから再結晶して黄色プリズム晶を得た。融点129~131℃。

#### 実施例 185

(2E)-3-{3-[4-{2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル}メトキシ]-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}-2-プロペンチオアミド (0.46 g)、1-ブロモ-2-プロパノン (0.13 g) およびエタノール (30 mL) の混合物を1時間加熱還流した。反応混合物を濃縮後、残留物に飽和重曹水を加えて、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1、v/v) 溶出部から、2-(2-フリル)-4-([2-メトキシ-4-([4-[(E)-2-(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ)メチル]フェノキシ)メチル)-5-メチル-1,3-オキサゾールを淡黄色結晶として得た (0.25 g、収率 51%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点 130~131℃。

#### 実施例 186

(2E)-3-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]-2-プロペンチオアミド (0.45 gmmol)、プロモピルビン酸エチル (0.20 g) およびエタノール (30 mL) の混合物を 1 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に酢酸エチルを加えた。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2 : 1、v/v) 溶出部から、2-((E)-2-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エテニル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチルを黄色結晶として得た (0.35 g、収率 66%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して黄色プリズム晶を得た。融点 156~157℃。

【0254】

#### 実施例 187

2-((E)-2-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エテニル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル (0.13 g)、テトラヒドロフラン (1 mL) およびエタノール (1 mL) の混合物に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、1 時間加熱還流した。反応混合物に 1 規定塩酸 (1 mL) と水を加え、析出した結晶をろ取して、2-((E)-2-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-

3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}エテニル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸を黄色結晶として得た(0.08g、収率67%)。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶して黄色プリズム晶を得た。融点170~172℃。

#### 実施例 188

(2E)-3-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}-2-プロペン酸(1.0g)、4-メチルモルホリン(0.25g)およびテトラヒドロフラン(80mL)の混合物にクロロ炭酸イソブチル(0.37g)を0℃で滴下し、室温で1時間かき混ぜた。沈殿物をろ過して除き、ろ液をヒドラジン1水和物(0.48g)とテトラヒドロフラン(20mL)の混合物に加えた。得られた混合物を室温で1時間かき混ぜた後、酢酸エチルで希釈した。酢酸エチル層を水、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物、エチルアセトイミダート塩酸塩(0.28g)、トリエチルアミン(0.26g)およびテトラヒドロフラン(100mL)の混合物を室温で15時間かき混ぜた後、酢酸エチルを加えた。酢酸エチル層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物にキシレン(100mL)を加え、15時間加熱還流した。反応混合物を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール(100:1、v/v)溶出部から、3-((E)-2-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}エテニル)-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾールを淡黄色結晶として得た(0.18g、収率17%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点165~166℃。

#### 実施例 189

(2E)-3-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}-2-プロペン酸(1.0g)、4-メチルモルホリン(0.25g)

およびテトラヒドロフラン (80 mL) の混合物にクロロ炭酸イソブチル (0.37 g) を 0℃ で滴下し、室温で 1 時間かき混ぜた。沈殿物をろ過して除き、ろ液をヒドラジン 1 水和物 (0.48 g) とテトラヒドロフラン (20 mL) の混合物に加えた。得られた混合物を 0℃ で 1 時間かき混ぜた後、酢酸エチルで希釈した。酢酸エチル層を水、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物、酢酸 (0.14 g) トリエチルアミン (0.49 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (0.32 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) の混合物を室温で 5 分間かき混ぜた。反応混合物に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.44 g) を加え、室温で 15 時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、酢酸エチルとテトラヒドロフランの混合溶媒で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄して、(2E)-N'-アセチル-3-{3-[4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}-2-プロペノヒドラジドを無色結晶として得た (0.65 g、収率 59%)。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 221~222℃。

#### 【0255】

##### 実施例 190

3-(3-メトキシ-4-[(2-ピペリジン-1-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]メトキシ)ベンジル}オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.40 g)、メチレンジホスホン酸テトラエチル (0.25 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.040 g) を室温で加え、同温で 15 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (4:1、v/v) 溶出部から、(E)-2-[3-(3-メトキシ-4-[(2-ピペリジン-1-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]メトキシ



シ]ベンジル}オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エテニルホスホン酸ジエチルを無色結晶として得た(0.36g、収率72%)。酢酸エチルーヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点99~100℃。

#### 実施例191

3-( {3-メトキシ-4-[(2-モルホリン-4-イル-1,3-チアゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル}オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド(0.40g)、メチレンジホスホン酸テトラエチル(0.25g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に水素化ナトリウム(60%、油性、0.040g)を室温に加え、同温で15時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(4:1、v/v)溶出部から、(E)-2-[3-( {3-メトキシ-4-[(2-モルホリン-4-イル-1,3-チアゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル}オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エテニルホスホン酸ジエチルを無色結晶として得た(0.36g、収率71%)。酢酸エチルーヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点93~94℃。

#### 実施例192

3-( {3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-ピペリジン-1-イル-1,3-チアゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル}オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド(0.15g)、メチレンジホスホン酸テトラエチル(0.09g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)の混合物に水素化ナトリウム(60%、油性、0.015g)を室温に加え、同温で15時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(4:1、v/v)溶出部から、(E)-2-[3-( {3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-ピペリジン-1-イル-1,3-チアゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル}オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エテニルホスホン酸ジエチルを無色結晶として得た(0.11g、収率58%)。酢酸エチルーヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点95

～96℃。

【0256】

実施例 193

3-(3-メトキシ-4-[(2-ピペリジン-1-イル-1,3-チアゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル}オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.60 g)、[(2-エチル-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]トリフェニルホスホニウムクロリド (0.76 g)、炭酸カリウム (0.17 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) の混合物を室温で15時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2、v/v) で溶出して、1-[4-(4-[(4-[(Z)-2-(2-エチル-1,3-チアゾール-4-イル)エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)メチル]-2-メトキシフェノキシ}メチル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペリジンを無色結晶として得た (0.13 g、収率18%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 93～94℃。

また、続いて得られる溶出部から1-[4-(4-[(4-[(E)-2-(2-エチル-1,3-チアゾール-4-イル)エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)メチル]-2-メトキシフェノキシ}メチル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペリジンを無色油状物として得た (0.30 g、収率41%)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.41 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.60-1.75 (6H, m), 3.05 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.43-3.46 (4H, m), 3.92 (3H, s), 5.10 (2H, d, J=1.2 Hz), 5.38 (2H, s), 6.52 (1H, s), 6.86 (1H, s), 6.96-7.31 (6H, m), 7.39-7.45 (2H, m), 7.59-7.63 (2H, m), 7.82 (1H, s)。

実施例 194

(E)-2-[3-(3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンゾイル}アミノ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エテニルホスホン酸ジエチル (50 mg)、水素化ナトリウム (60%、油性、3.9 mg) およびN,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) の混合物

にヨウ化メチル (14 mg) をかき混ぜながら加え、さらに室温で2時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を蒸留水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物を逆相分配-高速液体クロマトグラフィー (0.1%トリフルオロ酢酸を含む蒸留水/アセトニトリル溶出) で精製し、無色油状化合物を得た。残留トリフルオロ酢酸を除去するため、該油状化合物水を加え、酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、(E)-2-[3-[3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンゾイル](メチル)アミノ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エテニルホスホン酸ジエチルを無色油状物として得た (20.8 mg、収率41%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.34 (6H, t, J = 7.1 Hz), 2.36 (3H, s), 3.48 (3H, s), 3.70 (3H, s), 4.02-4.13 (4H, m), 4.97 (2H, s), 5.92 (1H, t, J = 17.6 Hz), 6.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.07-7.20 (2H, m), 7.32-7.49 (6H, m), 7.55-7.58 (2H, m), 7.91 (1H, s), 7.95-7.98 (2H, m).

#### 実施例 195

3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.17 g)、メチレンジホスホン酸テトラエチル (0.11 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.015 g) を室温で加え、同温で15時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (4:1、v/v) 溶出部から、(E)-2-[3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]エテニルホスホン酸ジエチルを無色油状物として得た (0.19 g、収率86%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.30 (6H, t, J=7.2 Hz), 2.42 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.98-4.18 (4H, m), 5.07 (2H, s), 5.14 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.14 (1H, dd, J=2

0.0, 17.2 Hz), 6.52 (1H, dd,  $J=3.4, 1.8$  Hz), 6.91–7.03 (4H, m), 7.18–7.38 (3H, m), 7.48–7.54 (2H, m), 8.54–8.59 (2H, m)。

### 【0257】

#### 実施例 196

{3-メトキシ-4-[(2-ピペリジン-1-イル-1,3-チアゾール-4-イル)メトキシ]フェニル}メタノール (1.15 g)、3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.70 g)、トリブチルホスフィン (1.03 g) およびテトラヒドロフラン (100 mL) の混合物に 1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (1.29 g) を室温で加え、15 時間かき混ぜた。析出した結晶をろ過して除いた。ろ液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:3、v/v) 溶出部から、3-({3-メトキシ-4-[(2-ピペリジン-1-イル-1,3-チアゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル}オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドの結晶を得た (1.15 g、収率 67%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 123~124℃。

#### 実施例 197

{3-メトキシ-4-[(2-モルホリン-4-イル-1,3-チアゾール-4-イル)メトキシ]フェニル}メタノール (0.93 g)、3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.58 g)、トリブチルホスフィン (0.85 g) およびテトラヒドロフラン (100 mL) の混合物に 1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (1.06 g) を室温で加え、15 時間かき混ぜた。析出した結晶をろ過して除いた。ろ液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:3、v/v) 溶出部から、3-({3-メトキシ-4-[(2-モルホリン-4-イル-1,3-チアゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル}オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドの結晶を得た (0.83 g、収率 58%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 128~129℃。

#### 実施例 198

{3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-ピペリジン-1-イル-1,3-チアゾール-

4-イル)メトキシ]フェニル}メタノール (0.36 g)、3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.21 g)、トリブチルホスフィン (0.30 g) およびテトラヒドロフラン (50 mL) の混合物に1, 1'- (アゾジカルボニル) ジピペリジン (0.38 g) を室温に加え、15時間かき混ぜた。析出した結晶をろ過して除いた。ろ液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1、v/v) 溶出部から、3-([3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-ピペリジン-1-イル-1,3-チアゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル]オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドの結晶を得た (0.23 g、収率44%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点180~181℃。

#### 【0258】

##### 実施例199

4-{[4-(クロロメチル)-2-メトキシフェノキシ]メチル}-2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール (0.94 g)、3-ヒドロキシ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (0.55 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.10 g) を室温に加えた。反応混合物を室温で1時間かき混ぜた後、90℃でさらに1時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (20:1、v/v) 溶出部から、3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルを無色結晶として得た (0.81 g、収率68%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点131~132℃。

##### 実施例200

3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピラゾ

ール-4-カルボン酸エチル (0.71 g) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に 0℃ で水素化リチウムアルミニウム (0.08 g) を加えた後、室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物 (0.65 g) を加え、室温で 30 分間かき混ぜた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (10:1、v/v) 溶出部から、[3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メタノールを無色結晶として得た (0.34 g、収率 52%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 90~91℃。

#### 実施例 201

3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.17 g)、メチレンジホスホン酸テトラエチル (0.11 g) と N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.015 g) を室温に加え、同温で 15 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (4:1、v/v) 溶出部から、(E)-2-[3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]エテニルホスホン酸ジエチルを無色油状物として得た (0.19 g、収率 86%)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.30 (6H, t, J=7.2 Hz), 2.42 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.98-4.18 (4H, m), 5.07 (2H, s), 5.14 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.14 (1H, dd, J=20.0, 17.2 Hz), 6.52 (1H, dd, J=3.4, 1.8 Hz), 6.91-7.03 (4H, m), 7.18-7.38 (3H, m), 7.48-7.54 (2H, m), 8.54-8.59 (2H, m)。

#### 【0259】

#### 実施例 202

2-[4-(4-[4-(E)-2-(ジエトキシホスホリル)エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ)メチル]-2-メトキシフェノキシメチル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル]安息香酸メチル(0.40 g)、テトラヒドロフラン(2 mL)およびエタノール(2 mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(2 mL)を加え、1時間加熱還流した。反応混合物に1規定塩酸(2 mL)と水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、2-[4-(4-[4-(E)-2-(ジエトキシホスホリル)エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ)メチル]-2-メトキシフェノキシメチル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル]安息香酸を無色アモルファスとして得た(0.26 g、収率67%)。

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 1.32 (6H, t, J=7.2 Hz), 2.47 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.02-4.17 (4H, m), 5.10 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.26 (1H, dd, J=19.8, 17.6 Hz), 6.98-7.02 (3H, m), 7.26-7.48 (4H, m), 7.59-7.65 (4H, m), 7.86 (1H, s), 8.06-8.11 (1H, m), 8.46-8.52 (1H, m)。

#### 実施例 203

3-[4-(4-[4-(E)-2-(ジエトキシホスホリル)エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ)メチル]-2-メトキシフェノキシメチル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル]安息香酸メチル(0.38 g)、テトラヒドロフラン(2 mL)およびメタノール(2 mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(2 mL)を加え、1時間加熱還流した。反応混合物に1規定塩酸(2 mL)と水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(4:1、v/v)溶出部から、3-[4-(4-[4-(E)-2-(ジエトキシホスホリル)エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ)メチル]-2-メトキシフェノキシメチル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル]安息香酸を無色結晶として得た(0.25 g、収率68%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点148~

149℃。

#### 実施例 204

4-[4-( {4-[ (E)-2-(ジエトキシホスホリル) エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル} オキシ) メチル]-2-メトキシフェノキシ} メチル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル]安息香酸メチル (0.34 g)、テトラヒドロフラン (5 mL) およびメタノール (5 mL) の混合物に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、1 時間加熱還流した。反応混合物に 1 規定塩酸 (2 mL) と水を加え、減圧下でテトラヒドロフランとメタノールを留去した。析出した結晶をろ取し、4-[4-( {4-[ (E)-2-(ジエトキシホスホリル) エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル} オキシ) メチル]-2-メトキシフェノキシ} メチル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル]安息香酸を無色結晶として得た (0.31 g、収率 94%)。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 194~195℃。

#### 【0260】

#### 実施例 205

4-[4-( {4-[ (E)-2-(ジエトキシホスホリル) エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル} オキシ) メチル]-2-メトキシフェノキシ} メチル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル]安息香酸 (0.18 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールアンモニウム錯体 (0.06 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.08 g) および N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) の混合物を室温で 15 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、(E)-2-(3-{[4-( {2-[4-(カルバモイル)フェニル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル} メトキシ)-3-メトキシベンジル]オキシ}-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)エテニルホスホン酸ジエチルを無色結晶として得た (0.15 g、収率 83%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 146~148℃。



## 実施例 2 0 6

3 - ( { 3 - メ ト キ シ - 4 - [ ( 5 - メ チ ル - 2 - フェ ニ ル - 1 , 3 - チ ア ゾ ー ル - 4 - イ ル ) メ ト キ シ ] ベ ン ジ ル } オ キ シ ) - 1 - フェ ニ ル - 1 H - ピ ラ ゾ ー ル - 4 - カ ル バ ル デ ヒ ド ( 0 . 3 0 g ) 、 メ チ レ ン ジ ホ ス ホ ン 酸 テ ト ラ エ チ ル ( 0 . 1 9 g ) お よ び N , N - ジ メ チ ル ホ ル ム ア ミ ド ( 1 0 m L ) の 混 合 物 に 水 素 化 ナ ト リ ウ ム ( 60 % 、 油 性 、 0 . 0 3 g ) を 室 温 で 加 え 、 同 温 で 1 5 時 間 か き 混 ぜ た 。 反 応 混 合 物 に 水 を 注 ぎ 、 酢 酸 エ チ ル で 抽 出 し た 。 有 機 層 を 飽 和 食 塩 水 で 洗 浄 後 、 無 水 硫 酸 マ グ ネ シ ウ ム で 乾 燥 し 、 濃 縮 し た 。 残 留 物 を シ リ カ ゲ ル カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に 付 し 、 酢 酸 エ チ ル - ヘ キ サ ン ( 9 : 1 、 v / v ) 溶 出 部 か ら 、 ( E ) - 2 - [ 3 - ( { 3 - メ ト キ シ - 4 - [ ( 5 - メ チ ル - 2 - フェ ニ ル - 1 , 3 - チ ア ゾ ー ル - 4 - イ ル ) メ ト キ シ ] ベ ン ジ ル } オ キ シ ) - 1 - フェ ニ ル - 1 H - ピ ラ ゾ ー ル - 4 - イ ル ] エ テ ニ ル ホ ス ホ ン 酸 ジ エ チ ル を 無 色 結 晶 と し て 得 た ( 0 . 2 1 g 、 収 率 5 5 % ) 。 酢 酸 エ チ ル - ヘ キ サ ン か ら 再 結 晶 し て 無 色 プ リ ズ ム 晶 を 得 た 。 融 点 1 1 0 ~ 1 1 1 ° C 。

## 実施例 2 0 7

2 - { 4 - [ ( 4 - ヒ ド ロ キ シ メ チ ル - 2 - メ ト キ シ フェ ノ キ シ ) メ チ ル ] - 5 - メ チ ル - 1 , 3 - オ キ サ ゾ ー ル - 2 - イ ル } 安 息 香 酸 メ チ ル ( 1 . 0 6 g ) 、 3 - ヒ ド ロ キ シ - 1 - フェ ニ ル - 1 H - ピ ラ ゾ ー ル - 4 - カ ル バ ル デ ヒ ド ( 0 . 5 8 g ) 、 ト リ プ チ ル ホ ス フ ィ ン ( 0 . 8 5 g ) お よ び テ ト ラ ヒ ド ロ フ ラ ン ( 1 0 0 m L ) の 混 合 物 に 1 , 1 ' - ( ア ゾ ジ カ ル ボ ニ ル ) ジ ピ ペ リ ジ ン ( 1 . 0 6 g ) を 室 温 で 加 え 、 1 5 時 間 か き 混 ぜ た 。 析 出 し た 結 晶 を ろ 過 し て 除 い た 。 ろ 液 を 濃 縮 後 、 残 留 物 を シ リ カ ゲ ル カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に 付 し 、 酢 酸 エ チ ル - ヘ キ サ ン ( 1 : 1 、 v / v ) 溶 出 部 か ら 、 2 - { 4 - [ ( 4 - { [ ( 4 - ホ ル ミ ル - 1 - フェ ニ ル - 1 H - ピ ラ ゾ ー ル - 3 - イ ル ) オ キ シ ] メ チ ル } - 2 - メ ト キ シ フェ ノ キ シ ) メ チ ル ] - 5 - メ チ ル - 1 , 3 - オ キ サ ゾ ー ル - 2 - イ ル } 安 息 香 酸 メ チ ル を 無 色 結 晶 と し て 得 た ( 0 . 9 9 g 、 収 率 6 4 % ) 。 酢 酸 エ チ ル - ヘ キ サ ン か ら 再 結 晶 し て 無 色 プ リ ズ ム 晶 を 得 た 。 融 点 1 3 4 ~ 1 3 5 ° C 。

【 0 2 6 1 】

## 実施例 2 0 8

3-{4-[ (4-クロロメチル-2-メトキシフェノキシ) メチル]-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル}安息香酸メチル (1.00 g)、3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.45 g)、およびN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.10 g) を室温に加え、90℃で1時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1、v/v) 溶出部から、3-{4-[ (4-{ [(4-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール-2-イル) オキシ] メチル}-2-メトキシフェノキシ) メチル]-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル}安息香酸メチルを無色結晶として得た (1.03 g、収率77%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点164~165℃。

#### 実施例 209

4-{4-[ (4-ヒドロキシメチル-2-メトキシフェノキシ) メチル]-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル}安息香酸メチル (0.77 g)、3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.41 g)、トリブチルホスフィン (0.61 g) およびテトラヒドロフラン (100 mL) の混合物に1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (0.76 g) を室温に加え、15時間かき混ぜた。析出した結晶をろ過して除いた。ろ液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1、v/v) 溶出部から、4-{4-[ (4-{ [(4-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) オキシ] メチル}-2-メトキシフェノキシ) メチル]-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル}安息香酸メチルを無色結晶として得た (0.64 g、収率58%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点190~191℃。

#### 実施例 210

2-{4-[ (4-{ [(4-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) オキシ] メチル}-2-メトキシフェノキシ) メチル]-5-メチル-1,

3-オキサゾール-2-イル] 安息香酸メチル (0.65 g)、メチレンジホスホン酸テトラエチル (0.37 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.060 g) を室温に加え、同温で 15 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (4:1、v/v) 溶出部から、2-[4-(4-[4-(E)-2-(ジエトキシホスホリル) エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル] オキシ) メチル]-2-メトキシフェノキシ) メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル] 安息香酸メチルを無色油状物として得た (0.41 g、収率 49%)。

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 1.32 (6H, t, J=7.2 Hz), 2.40 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.03-4.13 (4H, m), 5.07 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.25 (1H, dd, J=19.8, 17.4 Hz), 7.01 (3H, m), 7.22-7.68 (9H, m), 7.84-7.91 (2H, m)。

### 【0262】

#### 実施例 211

3-[4-(4-[4-(4-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール-2-イル) オキシ] メチル]-2-メトキシフェノキシ) メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル] 安息香酸メチル (0.85 g)、メチレンジホスホン酸テトラエチル (0.49 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.07 g) を室温に加え、同温で 15 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (4:1、v/v) 溶出部から、3-[4-(4-[4-(E)-2-(ジエトキシホスホリル) エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル] オキシ) メチル]-2-メトキシフェノキシ) メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル] 安息香酸メチルを無色結晶として得た (0.59 g、収率 57%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 141~142

℃。

#### 実施例 212

4-[4-[(4-{[(4-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール-2-イル) オキシ] メチル}-2-メトキシフェノキシ) メチル]-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル]安息香酸メチル (0.57 g)、メチレンジホスホン酸テトラエチル (0.32 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.05 g) を室温に加え、同温で 15 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (5:1、v/v) 溶出部から、4-[4-( {4-[ ( {4-[ (E)-2-(ジエトキシホスホリル) エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル} オキシ) メチル]-2-メトキシフェノキシ} メチル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル]安息香酸メチルを無色結晶として得た (0.45 g、収率 65%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 129~130℃。

#### 実施例 213

{3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル) メトキシ]フェニル}メタノール (0.95 g)、3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.58 g)、トリブチルホスフィン (0.85 g) および テトラヒドロフラン (100 mL) の混合物に、1, 1'-(アゾジカルボニル) ジピペリジン (1.06 g) を室温に加え、15 時間かき混ぜた。析出した結晶をろ過して除いた。ろ液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1、v/v) 溶出部から、3-( {3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル) メトキシ]ベンジル} オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドを無色結晶として得た (0.83 g、収率 58%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 164~165℃。

## 【0263】

## 実施例 214

3-[ (4- { [2-(2-フリル)-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシベンジル} オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.80 g)、メチレンジホスホン酸テトラエチル (0.55 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.08 g) を室温に加え、同温で15時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (8:1、v/v) 溶出部から、(E)-2-{3-[ (4- { [2-(2-フリル)-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル) オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル} エテニルホスホン酸ジエチルを無色結晶として得た (0.78 g、収率76%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点96~97℃。

## 実施例 215

3-({3-メトキシ-4-[ (4-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-5-イル) メトキシ]ベンジル} オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.60 g)、メチレンジホスホン酸テトラエチル (0.37 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.060 g) を室温に加え、同温で15時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (5:1、v/v) 溶出部から、(E)-2-[3-({3-メトキシ-4-[ (4-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-5-イル) メトキシ]ベンジル} オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エテニルホスホン酸ジエチルを無色結晶として得た (0.45 g、収率58%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点113~114℃。

## 実施例 216

3-({3-メトキシ-4-[ (3-メチル-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-イル) メトキシ]ベンジル}オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.28 g)、メチレンジホスホン酸テトラエチル (0.18 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.030 g) を室温で加え、同温で15時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (5:1、v/v) 溶出部から、(E)-2-[3-({3-メトキシ-4-[ (3-メチル-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-イル) メトキシ]ベンジル}オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エテニルホスホン酸ジエチルを無色結晶として得た (0.24 g、収率67%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点103~104℃。

#### 【0264】

##### 実施例 217

3-({3-メトキシ-4-[ (1-メチル-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル) メトキシ]ベンジル}オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.65 g)、メチレンジホスホン酸テトラエチル (0.40 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.060 g) を室温で加え、同温で15時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (8:1、v/v) 溶出部から、(E)-2-[3-({3-メトキシ-4-[ (1-メチル-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル) メトキシ]ベンジル}オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エテニルホスホン酸ジエチルを無色結晶として得た (0.58 g、収率71%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点144~145℃。

##### 実施例 218

4-[ (4-クロロメチル-2-メトキシフェノキシ) メチル]-2-(2-フリル)-1, 3-オキサゾール (0. 80 g)、3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0. 45 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0. 10 g) を室温に加え、90℃で2時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、析出する結晶をろ取して、3-[ (4-{[2-(2-フリル)-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシベンジル} オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドを淡黄色結晶として得た (0. 93 g、収率82%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点162~163℃。

#### 実施例 219

{3-メトキシ-4-[ (4-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール5-イル) メトキシ]フェニル} メタノール (2. 35 g)、3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (1. 43 g)、トリブチルホスフィン (1. 43 g) およびテトラヒドロフラン (50 mL) の混合物に1, 1'- (アゾジカルボニル) ジピペリジン (2. 62 g) を室温に加え、15時間かき混ぜた。析出した結晶をろ過して除いた。ろ液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (3:2、v/v) 溶出部から、3-( {3-メトキシ-4-[ (4-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-5-イル) メトキシ]ベンジル} オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドを淡黄色結晶として得た (2. 60 g、収率74%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点171~172℃。

#### 【0265】

#### 実施例 220

{3-メトキシ-4-[ (3-メチル-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-イル) メトキシ]フェニル} メタノール (0. 73 g)、3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0. 45 g)、トリブチルホスフィン (0. 67 g) およびテトラヒドロフラン (80 mL) の混合物に、1, 1'- (アゾジカルボニル) ジピペリジン (0. 83 g) を室温に加え、

15時間かき混ぜた。析出した結晶をろ過して除いた。ろ液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, v/v) 溶出部から、3-({3-メトキシ-4-[(3-メチル-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル}オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドを淡黄色結晶として得た (0.35 g、収率32%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点179~180℃。

#### 実施例 221

{3-メトキシ-4-[(1-メチル-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メトキシ]フェニル}メタノール (1.00 g)、3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.64 g)、トリブチルホスフィン (0.95 g) およびテトラヒドロフラン (100 mL) の混合物に1,1'- (アゾジカルボニル) ジピペリジン (1.19 g) を室温に加え、15時間かき混ぜた。析出した結晶をろ過して除いた。ろ液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, v/v) 溶出部から、3-({3-メトキシ-4-[(1-メチル-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メトキシ]ベンジル}オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドを無色結晶として得た (0.78 g、収率51%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点126~127℃。

#### 実施例 222

3-({3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-ピリジン-3-イル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル}オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.55 g)、メチレンジホスホン酸テトラエチル (0.35 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.050 g) を室温に加え、同温で15時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (19:1, v/v) 溶出部から、(E)-



2-[3-(3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-ピリジン-3-イル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル)オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エテニルホスホン酸ジエチルを無色結晶として得た(0.53 g、収率77%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点128~129℃。

### 【0266】

#### 実施例 223

メタンスルホン酸3-[4-[(4-[(4-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ]メチル)-2-メトキシフェノキシ)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル]フェニル(0.30 g)、メチレンジホスホン酸テトラエチル(0.16 g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)の混合物に水素化ナトリウム(60%、油性、0.025 g)を室温に加え、同温で15時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(5:1, v/v)溶出部から結晶を得た。得られた結晶、テトラヒドロフラン(2 mL)及びエタノール(2 mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(2 mL)を加え、60℃で1時間かき混ぜた。反応混合物に希塩酸を加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(8:1, v/v)溶出部から、(E)-2-[3-[(4-[(2-(3-ヒドロキシフェニル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ)-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エテニルホスホン酸ジエチルを無色結晶として得た(0.050 g、収率15%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点127~128℃。

#### 実施例 224

3-[4-[(4-[(4-[(E)-2-(2-エチル-1,3-チアゾール-4-イル)エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ]メチル)-2-メトキシフェノキシ]メチル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル]安息香酸メチル(

0.28 g)、テトラヒドロフラン (2 mL) およびエタノール (2 mL) の混合物に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、2 時間加熱還流した。反応混合物に 1 規定塩酸 (2 mL) と水を加えて中和し、析出した結晶をろ取して、3-[4-(4-[(4-[(E)-2-(2-エチル-1,3-チアゾール-4-イル)エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ)メチル]-2-メトキシフェノキシ)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル]安息香酸を無色結晶として得た (0.23 g、収率 85%)。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 190~191℃。

#### 実施例 225

3-{4-[(4-{[(4-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール-2-イル)オキシ]メチル}-2-メトキシフェノキシ)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル}安息香酸メチル (0.80 g)、[(2-エチル-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]トリフェニルホスホニウムクロリド (0.89 g)、炭酸カリウム (0.29 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) の混合物を室温で 15 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:3、v/v) で溶出して、3-[4-(4-[(4-[(Z)-2-(2-エチル-1,3-チアゾール-4-イル)エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ)メチル]-2-メトキシフェノキシ)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル]安息香酸メチルを無色結晶として得た (0.32 g、収率 34%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 125~126℃。

また、続いて得られる溶出部から 3-[4-(4-[(4-[(E)-2-(2-エチル-1,3-チアゾール-4-イル)エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ)メチル]-2-メトキシフェノキシ)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル]安息香酸メチルを無色結晶として得た (0.41 g、収率 44%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 132~133℃。

#### 【0267】

#### 実施例 226

(E)-2-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンゾイル)アミノ]}-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}エテニルホスホン酸ジエチル (50 mg)、水素化ナトリウム (60%、油性、3.9 mg) および N、N-ジメチルホルムアミド (2 mL) の混合物にヨウ化メチル (14 mg) をかき混ぜながら加え、さらに室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を蒸留水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物を逆相分配-高速液体クロマトグラフィー (0.1% トリフルオロ酢酸を含む蒸留水/アセトニトリル溶出) で精製し、無色油状化合物を得た。残留トリフルオロ酢酸を除去するため、該油状化合物に水を加え、酢酸エチルで抽出後、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、(E)-2-{3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンゾイル)(メチル)アミノ]}-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}エテニルホスホン酸ジエチルを無色油状物として得た (39.8 mg、収率 78%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.34 (6H, t, J = 7.1 Hz), 2.35 (3H, s), 3.48 (3H, s), 3.70 (3H, s), 4.00-4.16 (4H, m), 4.96 (2H, s), 5.91 (1H, t, J = 17.6 Hz), 6.50-6.53 (1H, m), 6.78 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.94-7.16 (4H, m), 7.25-7.60 (6H, m), 7.95 (1H, s).

#### 実施例 227

{3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-ピリジン-3-イル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェニル}メタノール (1.00 g)、3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.58 g)、トリブチルホスフィン (0.95 g) および テトラヒドロフラン (100 mL) の混合物に 1, 1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (1.19 g) を室温で加え、15 時間かき混ぜた。析出した結晶をろ過して除いた。ろ液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (4:1、v/v) 溶出部から、3-({3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-ピリジン-3-イル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル}オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドを無色結晶として得た (0.72 g、47%)

。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 161 ~ 162 °C。

#### 実施例 228

メタンスルホン酸 3-[4-[(4-クロロメチル-2-メトキシフェノキシ)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル]フェニル (2.00 g)、3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.81 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.19 g) を室温に加え、90 °C で 2 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1、v/v) 溶出部から、メタンスルホン酸 3-[4-[(4-[(4-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ)メチル]-2-メトキシフェノキシ)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル]フェニルを無色結晶として得た (1.43 g、収率 56%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 146 ~ 148 °C。

#### 【0268】

#### 実施例 229

{3-[4-({4-[(4-[(E)-2-(ジエトキシホスホリル)エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ)メチル]-2-メトキシフェノキシ}メチル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル]フェノキシ}酢酸メチル (0.25 g)、テトラヒドロフラン (2 mL) およびエタノール (2 mL) の混合物に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、60 °C で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に希塩酸を加えて酸性とし、析出した結晶をろ取して、{3-[4-({4-[(4-[(E)-2-(ジエトキシホスホリル)エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ)メチル]-2-メトキシフェノキシ}メチル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル]フェノキシ}酢酸を無色結晶として得た (0.18 g、収率 72%)。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 166 ~ 168 °C。

## 実施例 230

3-[4-[(4-{[(4-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) オキシ]メチル}フェノキシ)メチル]-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル]安息香酸メチル (0.29 g)、メチレンジホスホン酸テトラエチル (0.18 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.03 g) を室温に加え、同温で 15 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (8:1、v/v) 溶出部から油状物を得た (0.28 g)。該油状物、テトラヒドロフラン (2 mL) およびメタノール (2 mL) の混合物に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、60℃で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に希塩酸を加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、3-[4-( {4-[( {4-[(E)-2-(ジエトキシホスホリル) エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル} オキシ)メチル]フェノキシ}メチル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル]安息香酸を無色結晶として得た (0.23 g、収率 88%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 153~155℃。

## 実施例 231

3-( {3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-モルホリン-4-イル-1, 3-チアゾール-4-イル) メトキシ]ベンジル} オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.52 g)、メチレンジホスホン酸テトラエチル (0.32 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.050 g) を室温に加え、同温で 15 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (9:1、v/v) 溶出部から、(E)-2-[3-( {3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-モルホリン-4-イル-1, 3-チアゾール-4-イル) メトキシ]ベンジル} オキシ)-1

ーフェニルー1H-ピラゾールー4-イル]エテニルホスホン酸ジエチルを無色結晶として得た(0.33g、収率51%)。酢酸エチルーヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点88~90℃。

### 【0269】

#### 実施例232

3-( {3-メトキシ-4-[ (5-メチル-2-モルホリン-4-イル-1,3-チアゾール-4-イル) メトキシ]ベンジル} オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド(0.75g)、[(2-エチル-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]トリフェニルホスホニウムクロリド(0.89g)、炭酸カリウム(0.29g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(30mL)の混合物を室温で15時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:3、v/v)で溶出して、4-[4-( {4-[ ( {4-[ (Z)-2-(2-エチル-1,3-チアゾール-4-イル) エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル} オキシ) メチル]-2-メトキシフェノキシ} メチル)-5-メチル-1,3-チアゾール2-イル]モルホリンを無色結晶として得た(0.25g、収率28%)。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点112~114℃。

また、続いて得られる溶出部から4-[4-( {4-[ ( {4-[ (E)-2-(2-エチル-1,3-チアゾール-4-イル) エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル} オキシ) メチル]-2-メトキシフェノキシ} メチル)-5-メチル-1,3-チアゾール2-イル]モルホリンを無色結晶として得た(0.33g、収率38%)。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点76~78℃。

#### 実施例233

4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]安息香酸(909mg)、オキサリルクロリド(407mg)とN,N-ジメチルホルムアミド(0.05mL)のテトラヒドロフラン溶液(15mL)とを15分間

室温でかき混ぜた。反応液を濃縮後、残留物に3-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (500 mg) のN, N-ジメチルアセトアミド溶液 (10 mL) を加え、室温で2時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:9 から 4:1、v/v) で溶出して、N-(4-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンズアミドを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して淡黄色結晶を得た (698 mg、収率50%)。融点185~186℃。

#### 実施例 234

メタンスルホン酸3-{4-[(4-{(4-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ}メチル)-2-メトキシフェノキシ]メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル}フェニル (0.20 g)、テトラヒドロフラン (2 mL) およびエタノール (2 mL) の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、60℃で1時間かき混ぜた。反応混合物に希塩酸を加えて酸性とし、析出した結晶をろ取して、3-[(4-{[2-(3-ヒドロキシフェニル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドを無色結晶として得た (0.10 g、収率59%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点193~194℃。

【0270】

#### 実施例 235

3-[(4-{[2-(3-ヒドロキシフェニル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.80 g)、ブromo酢酸メチル (0.37 g)、炭酸カリウム (0.33 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) の混合物を90℃で1時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮

した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2、v/v) 溶出部から、(3-{4-[(4-{(4-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) オキシ}メチル)-2-メトキシフェノキシ)メチル]-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル}フェノキシ) 酢酸メチルを無色結晶として得た (0.38 g、収率41%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点107~109℃。

#### 実施例 236

(3-{4-[(4-{(4-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) オキシ}メチル)-2-メトキシフェノキシ)メチル]-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル}フェノキシ) 酢酸メチル (0.30 g)、メチレンジホスホン酸テトラエチル (0.16 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.025 g) を室温に加え、同温で4時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (9:1、v/v) 溶出部から、{3-[4-({4-[(4-{(E)-2-(ジエトキシホスホリル) エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル} オキシ)メチル]-2-メトキシフェノキシ}メチル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル]フェノキシ} 酢酸メチルを無色油状物として得た (0.25 g、収率68%)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.32 (6H, t, J=7.0 Hz), 2.42 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.01-4.16 (4H, m), 4.71 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.26 (1H, dd, J=19.8, 17.6 Hz), 6.99-7.08 (4H, m), 7.25-7.67 (9H, m), 7.85 (1H, s)。

#### 実施例 237

3-(4-{[4-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]メチル}-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル) 安息香酸メチル (1.34 g)、3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.50 g)、トリブチルホスフィン (0.77 g) およびテトラヒドロフラン (100 mL) の混合物



に1, 1' - (アゾジカルボニル) ジピペリジン (0.96 g) を室温で加え、15時間かき混ぜた。析出した結晶をろ過して除いた。ろ液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1:2, v/v) 溶出部から、3-{4-[ (4-[ (4-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) オキシ) メチル] フェノキシ) メチル]-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル} 安息香酸メチルの結晶を得た (0.62 g、収率47%)。酢酸エチルーヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点161~162℃。

### 【0271】

#### 実施例238

{3-メトキシ-4-[ (5-メチル-2-モルホリン-4-イル-1, 3-チアゾール-4-イル) メトキシ] フェニル} メタノール (2.00 g)、3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (1.19 g)、トリブチルホスフィン (1.74 g) およびテトラヒドロフラン (100 mL) の混合物に1, 1' - (アゾジカルボニル) ジピペリジン (2.17 g) を室温で加え、15時間かき混ぜた。析出した結晶をろ過して除いた。ろ液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1:1, v/v) 溶出部から、3-({3-メトキシ-4-[ (5-メチル-2-モルホリン-4-イル-1, 3-チアゾール-4-イル) メトキシ] ベンジル} オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドを無色結晶として得た (1.68 g、収率57%)。酢酸エチルーヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点149~150℃。

#### 実施例239

3-[4-( {4-[ ( {4-[ (E)-2-(ジエトキシホスホリル) エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル} オキシ) メチル]-2-メトキシフェノキシ} メチル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル] 安息香酸 (1.09 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールアンモニア錯体 (0.37 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.46 g) およびN, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物を室温

で15時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、(E)-2-(3-[4-(2-[3-(カルバモイル)フェニル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ)-3-メトキシベンジル]オキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)エテニルホスホン酸ジエチルを無色結晶として得た(0.82g、収率76%)。アセトン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点127~128℃。

#### 実施例 240

(5-[4-(4-[(4-[(E)-2-(ジエトキシホスホリル)エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ)メチル]-2-メトキシフェノキシ]メチル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル]-2-フランカルボン酸エチル(0.33g)、テトラヒドロフラン(2mL)およびエタノール(2mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(1mL)を加え、50℃で1時間かき混ぜた。反応混合物に1規定塩酸(1mL)と水を加え、析出した結晶をろ取して、(5-[4-(4-[(4-[(E)-2-(ジエトキシホスホリル)エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ)メチル]-2-メトキシフェノキシ]メチル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル]-2-フランカルボン酸を無色結晶として得た(0.33g、収率94%)。アセトン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点171~172℃。

#### 【0272】

#### 実施例 241

{4-[4-(4-[(4-[(E)-2-(ジエトキシホスホリル)エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ)メチル]-2-メトキシフェノキシ]メチル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル]フェニル}酢酸エチル(0.28g)、テトラヒドロフラン(2mL)およびエタノール(2mL)の混合物に、1規定水酸化ナトリウム水溶液(1mL)を加え、50℃で1時間かき混ぜた。反応混合物に1規定塩酸(1mL)と水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮

して、 $\{4-[4-(\{4-[(\{4-[(E)-2-(ジエトキシホスホリル)エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル\}オキシ)メチル]-2-メトキシフェノキシ\}メチル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル]$ フェニル\}酢酸を無色結晶として得た(0.15 g、収率56%)。アセトン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点119~120℃。

#### 実施例 242

$5-[4-(\{4-[(\{4-[(E)-2-(2-エチル-1,3-チアゾール-4-イル)エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル\}オキシ)メチル]-2-メトキシフェノキシ\}メチル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル]-2-フランカルボン酸エチル$ (0.46 g)、テトラヒドロフラン(2 mL)およびエタノール(2 mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.5 mL)を加え、60℃で1時間かき混ぜた。反応混合物に1規定塩酸(2 mL)と水を加え、析出した結晶をろ取して、 $5-[4-(\{4-[(\{4-[(E)-2-(2-エチル-1,3-チアゾール-4-イル)エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル\}オキシ)メチル]-2-メトキシフェノキシ\}メチル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル]-2-フランカルボン酸$ を無色結晶として得た(0.31 g、収率84%)。アセトン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点154~155℃。

#### 実施例 243

$5-(4-\{[(4-クロロメチル-2-メトキシフェノキシ)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル\}-2-フランカルボン酸エチル$ (2.33 g)、3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド(1.02 g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(50 mL)の混合物に水素化ナトリウム(60%、油性、0.24 g)を室温に加え、90℃で1時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1、v/v)溶出部から、 $5-\{4-[(4-\{[(4-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ\}メチル]-2-メトキシフェノキシ)メチル]-5-メチル-1$

, 3-オキサゾール-2-イル}-2-フランカルボン酸エチルを無色結晶として得た (2.20 g、収率73%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点143~145℃。

### 【0273】

#### 実施例 244

5-{4-[ (4-{ [ (4-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール-2-イル) オキシ] メチル}-2-メトキシフェノキシ) メチル]-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル}-2-フランカルボン酸エチル (1.39 g)、[(2-エチル-1, 3-チアゾール-4-イル) メチル]トリフェニルホスホニウムクロリド (1.61 g)、炭酸カリウム (0.53 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) の混合物を室温で15時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1、v/v) で溶出して、5-[4-( {4-[ ( {4-[ (Z)-2-(2-エチル-1, 3-チアゾール-4-イル) エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル} オキシ) メチル]-2-メトキシフェノキシ} メチル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル]-2-フランカルボン酸エチルを無色結晶として得た (0.54 g、収率32%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点133~135℃。

また、続いて得られる溶出部から、5-[4-( {4-[ ( {4-[ (E)-2-(2-エチル-1, 3-チアゾール-4-イル) エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル} オキシ) メチル]-2-メトキシフェノキシ} メチル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル]-2-フランカルボン酸エチルを無色結晶として得た (0.74 g、収率44%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点150~151℃。

#### 実施例 245

3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]安息香酸 (998 mg)、オキサリルクロリド (407 mg) とN,N-ジメチルホルムアミド (0.05 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (15 mL

）とを15分間室温でかき混ぜた。反応液を濃縮後、残留物に3-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド（500mg）のN,N-ジメチルアセトアミド溶液（10mL）を加え、室温で2時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（1：9から4：1、v/v）で溶出して、N-（4-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル）-3-メトキシ-4-〔（5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル）メトキシ〕ベンズアミドを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して淡黄色結晶を得た（536mg、収率40%）。融点234～235℃。

#### 実施例 246

（4-〔4-〔（4-クロロメチル-2-メトキシフェノキシ）メチル〕-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル〕フェニル）酢酸エチル（0.51g）、3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド（0.21g）、炭酸カリウム（0.15g）およびN,N-ジメチルホルムアミド（20mL）の混合物を90℃で1時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（1：1、v/v）溶出部から、（4-〔4-〔（4-〔（4-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル）オキシ〕メチル〕-2-メトキシフェノキシ）メチル〕-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル〕フェニル）酢酸エチルを無色結晶として得た（0.55g、収率86%）。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点157～158℃。

【0274】

#### 実施例 247

（4-〔4-〔（4-〔（4-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル）オキシ〕メチル〕-2-メトキシフェノキシ）メチル〕-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル〕フェニル）酢酸エチル（0.45g）、メチレンジホスホン酸テトラエチル（0.25g）およびN,N-ジメチルホルムアミド（1

0 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.04 g) を室温に加え、同温で1時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (6:1、v/v) 溶出部から、5-[4-({4-[(4-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ]メチル}-2-メトキシフェノキシ)メチル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル]フェニル}酢酸エチルを無色油状物として得た (0.28 g、収率51%)。

NMR(CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.26 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.32 (6H, t, J=7.0 Hz), 2.42 (3H, s), 3.65 (2H, s), 3.90 (3H, s), 4.01-4.16 (4H, m), 4.17 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.07 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.25 (1H, dd, J=19.8, 17.6 Hz), 7.00-7.09 (3H, m), 7.22-7.49 (6H, m), 7.59-7.65 (2H, m), 7.86 (1H, s), 7.94-7.99 (2H, m)。

#### 実施例 248

5-[4-[(4-({4-[(4-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ]メチル}-2-メトキシフェノキシ)メチル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル]-2-フランカルボン酸エチル (0.70 g)、メチレンジホスホン酸テトラエチル (0.40 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.06 g) を室温に加え、同温で2時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (9:1、v/v) 溶出部から、5-[4-({4-[(4-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ]メチル}-2-メトキシフェノキシ)メチル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル]-2-フランカルボン酸エチルを無色結晶として得た (0.41 g、収率46%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点129~130℃。

## 実施例 249

{3-[4-( {4-[ ( {4-[ (E)-2-(ジエトキシホスホリル) エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル} オキシ) メチル]-2-メトキシフェノキシ} メチル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル]フェニル} 酢酸エチル (1.87 g)、テトラヒドロフラン (10 mL) およびエタノール (10 mL) の混合物に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) を加え、50℃で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に 1 規定塩酸 (5 mL) と水を加え、析出した結晶をろ取して、{3-[4-( {4-[ ( {4-[ (E)-2-(ジエトキシホスホリル) エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル} オキシ) メチル]-2-メトキシフェノキシ} メチル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル]フェニル} 酢酸を無色結晶として得た (1.67 g、収率 93%)。アセトン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 174~175℃。

【0275】

## 実施例 250

{3-[4-( {4-[ ( {4-[ (E)-2-(2-エチル-1, 3-チアゾール-4-イル) エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル} オキシ) メチル]-2-メトキシフェノキシ} メチル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル]フェニル} 酢酸エチル (0.36 g)、テトラヒドロフラン (2 mL) およびエタノール (2 mL) の混合物に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、50℃で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に 1 規定塩酸 (1 mL) と水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、{3-[4-( {4-[ ( {4-[ (E)-2-(2-エチル-1, 3-チアゾール-4-イル) エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル} オキシ) メチル]-2-メトキシフェノキシ} メチル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル]フェニル} 酢酸を無色結晶として得た (0.29 g、85%)。アセトン-ヘキサンから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点 154~155℃。

## 実施例 251

{3-[4-( {4-[ ( {4-[ (E)-2-(ジエトキシホスホリル) エテニル]-

1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)メチル]-2-メトキシフェノキシ}メチル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル]フェニル}酢酸(0.66 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールアンモニア錯体(0.21 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.27 g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(30 mL)の混合物を室温で15時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、析出した結晶をろ取して、(E)-2-{3-[(4-{[2-(3-カルバモイルメチルフェニル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}エテニル}ホスホン酸エチルを無色結晶として得た(0.56 g、収率85%)。アセトン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点112~113℃。

#### 実施例 2 5 2

5-{4-({4-[(4-[(E)-2-(ジエトキシホスホリル)エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)メチル]-2-メトキシフェノキシ}メチル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル}-2-メトキシ安息香酸メチル(0.10 g)、テトラヒドロフラン(1 mL)およびエタノール(1 mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(0.5 mL)を加え、50℃で1時間かき混ぜた。反応混合物に1規定塩酸(1 mL)と水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、5-{4-({4-[(4-[(E)-2-(ジエトキシホスホリル)エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)メチル]-2-メトキシフェノキシ}メチル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル}-2-メトキシ安息香酸を無色結晶として得た(0.08 g、収率80%)。アセトン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点171~172℃。

#### 【0 2 7 6】

#### 実施例 2 5 3

(3-{4-[(4-クロロメチル-2-メトキシフェノキシ)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル}フェニル)酢酸エチル(7.20 g)



、3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (3.01 g)、炭酸カリウム (2.21 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (100 mL) の混合物を80℃で1時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (3:2、v/v) 溶出部から、(3-{4-[ (4-{ [ (4-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) オキシ] メチル}-2-メトキシフェノキシ) メチル]-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル} フェニル) 酢酸エチルを無色結晶として得た (6.84 g、収率73%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点145~146℃。

#### 実施例 254

(3-{4-[ (4-{ [ (4-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) オキシ] メチル}-2-メトキシフェノキシ) メチル]-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル} フェニル) 酢酸エチル (2.0 g)、メチレンジホスホン酸テトラエチル (1.07 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.16 g) を室温で加え、同温で3時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (9:1、v/v) 溶出部から、{3-[4-( {4-[ ( {4-[ (E)-2-(ジエトキシホスホリル) エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル} オキシ) メチル]-2-メトキシフェノキシ} メチル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル] フェニル} 酢酸エチルを無色油状物として得た (1.87 g、収率77%)。

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 1.26 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.32 (6H, t, J=7.0 Hz), 2.42 (3H, s), 3.67 (2H, s), 3.90 (3H, s), 4.01-4.16 (4H, m), 4.17 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.08 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.26 (1H, dd, J=19.8, 17.6 Hz), 7.03-7.09 (3H, m), 7.22-7.49 (6H, m), 7.59-7.65 (2H, m), 7.86-7.95 (3H, m).

#### 実施例 255

5- {4- [ (4-クロロメチル-2-メトキシフェノキシ) メチル] -5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル} -2- (メタンスルホニルオキシ) 安息香酸メチル (1. 50 g)、3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0. 56 g)、炭酸カリウム (0. 41 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) の混合物を室温で2時間かき混ぜた。反応混合物に1規定塩酸を加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1: 3 から 1: 1、v/v) で溶出して、5- {4- [ (4- { [ (4-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) オキシ] メチル} -2-メトキシフェノキシ) メチル] -5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル} -2- (メタンスルホニルオキシ) 安息香酸メチルを淡黄色結晶として得た (0. 80 g、収率41%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点136~137℃。

## 【0277】

## 実施例256

5- {4- [ (4- { [ (4-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) オキシ] メチル} 2-メトキシフェノキシ) メチル] -5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル} -2- (メタンスルホニルオキシ) 安息香酸メチル (0. 50 g)、テトラヒドロフラン (3 mL) およびエタノール (3 mL) の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL) を加え、50℃で1時間かき混ぜた。反応混合物に1規定塩酸 (3 mL) と水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、淡黄色結晶を得た。該結晶、炭酸カリウム (0. 21 g)、ヨウ化メチル (0. 55 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) の混合物を室温で3時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、5- {4- [ (4- { [ (4-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) オキシ] メチル} 2-メトキシフェノキシ) メチル] -5-メチル-1, 3-オキサゾール-

2-イル} - 2-メトキシ安息香酸メチルを淡黄色結晶として得た (0.30 g、収率 67%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 165~166℃。

#### 実施例 257

5- {4- [(4- { [(4-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) オキシ] メチル} 2-メトキシフェノキシ) メチル] - 5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル} - 2-メトキシ安息香酸メチル (0.26 g)、メチレンジホスホン酸テトラエチル (0.14 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.02 g) を室温で加え、同温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (9:1、v/v) 溶出部から、5- {4- ( {4- [(E)-2- (ジエトキシホスホリル) エテニル] - 1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル} オキシ) メチル] - 2-メトキシフェノキシ} メチル) - 5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル} - 2-メトキシ安息香酸メチルを無色結晶として得た (0.13 g、収率 41%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 144~145℃。

#### 実施例 258

5- ( {4- [(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル) メトキシ] フェノキシ} メチル) - 2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-カルバルデヒド (1.0 g)、ジエチルホスホノ酢酸エチル (0.52 g) と N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.10 g) を室温で加え、同温で 3 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4、v/v) 溶出部から、(2E)-3-[5- ( {4- [(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル) メトキシ] フェノキシ} メチル) - 2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル] - 2-プロペン酸エチルを無色結晶として得た

(0.55 g、収率49%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点107~108℃。

### 【0278】

#### 実施例259

1-ベンジル-3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (1.50 g)、ジエチルホスホノ酢酸エチル (0.74 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.14 g) を室温で加え、同温で15時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、(2E)-3-{1-ベンジル-3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-イル}-2-プロペン酸エチルを無色結晶として得た (1.50 g、収率88%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点147~148℃。

#### 実施例260

(2E)-3-{1-ベンジル-3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-イル}-2-プロペン酸エチル (1.20 g)、テトラヒドロフラン (5 mL) およびエタノール (5 mL) の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) を加え、3時間加熱還流した。反応混合物に1規定塩酸 (5 mL) と水を加え、析出した結晶をろ取して、(2E)-3-{1-ベンジル-3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-4-イル}-2-プロペン酸を無色結晶として得た (1.12 g、収率98%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点175~176℃。

#### 実施例261

(2E)-3-[5-{4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェノキシ}メチル)-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル]-

2-プロペン酸エチル (0.40 g)、テトラヒドロフラン (2 mL) およびエタノール (2 mL) の混合物に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、1 時間加熱還流した。反応混合物に 1 規定塩酸 (2 mL) と水を加え、析出した結晶をろ取して、(2E)-3-[5-{4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェノキシ}メチル)-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル]-2-プロペン酸を無色結晶として得た (0.37 g、収率 97%)。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 209~210℃。

### 【0279】

#### 実施例 262

3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (1.10 g)、1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン (0.27 g)、ピペリジン (0.04 g) およびエタノール (30 mL) の混合物を 3 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、得られた結晶をエタノールで洗浄して、(5Z)-5-{[3-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}メチレン)-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンを黄色結晶として得た (1.13 g、収率 84%)。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶し、黄色プリズム晶を得た。融点 252~253℃。

#### 実施例 263

4-(4-クロロメチル-2-メトキシフェノキシ)メチル-5-メチル-2-(2-フリル)-1,3-オキサゾール (2.25 g)、4-ヒドロキシ-2-フェニルピリミジン-5-カルボン酸エチル (1.50 g)、炭酸カリウム (1.27 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物を 90℃で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を 0.2 規定水酸化ナトリウム水溶液、水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた結晶をテトラヒドロフラン-酢酸エチルから再結晶して、4-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]

メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-2-フェニルピリミジン-5-カルボン酸エチルを無色プリズム晶として得た(2.50g、収率75%)。融点142~143℃。

#### 実施例264

3-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(1.93g)、4-(4-クロロメチル-2-メトキシフェノキシメチル)-5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール(3.89g)、炭酸カリウム(3.15g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(30mL)の混合物を60℃で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3-{[3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イルメトキシ)ベンジル]オキシ}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(5.23g、収率97%)を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点134~135℃。

【0280】

#### 実施例265

3-{[3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イルメトキシ)ベンジル]オキシ}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(400mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(3mL)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物を60℃で5時間かき混ぜた。反応混合物に1規定塩酸(3mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3-{[3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イルメトキシ)ベンジル]オキシ}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(350mg、収率93%)を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点169~170℃。

#### 実施例266

3-{[3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イルメトキシ)ベンジル]オキシ}-1-メチル-1H-ピラゾール-

4-カルボン酸エチル (4.40 g) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に 0℃で水素化リチウムアルミニウム (350 mg) をゆっくりと加え、30分間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物 (3.54 g) を加え、沈殿物をろ別後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, 容積比) 溶出部から (3- { [3-メトキシ-4- (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イルメトキシ) ベンジル] オキシ} -1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メタノール (3.88 g、収率97%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点108~109℃。

#### 実施例267

(3- { [3-メトキシ-4- (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イルメトキシ) ベンジル] オキシ} -1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メタノール (3.40 g)、活性二酸化マンガンを (10.03 g) およびテトラヒドロフラン (50 mL) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮し、3- { [3-メトキシ-4- (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イルメトキシ) ベンジル] オキシ} -1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (3.25 g、収率96%) を無色結晶として得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点123~124℃。

【0281】

#### 実施例268

3- { [3-メトキシ-4- (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イルメトキシ) ベンジル] オキシ} -1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.90 g)、1-ヒドロキシ-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール・アンモニア錯体 (0.35 g)、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.45 g) およびN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を希塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、3- { [3-メトキ

シー4- (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イルメトキシ) ベンジル] オキシ} -1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (0.71 g、収率79%) を無色結晶として得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点168~169℃。

#### 実施例269

メトキシメチルアミン・塩酸塩 (0.85 g)、トリエチルアミン (1.3 mL) およびN, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) の混合物を室温で30分間かき混ぜた。反応混合物に3- { [3-メトキシ-4- (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イルメトキシ) ベンジル] オキシ} -1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (3.45 g)、1-ヒドロキシ-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール1水和物 (1.22 g) および塩酸1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (1.60 g) を加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を希塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、N-メトキシ-N-メチル-3- { [3-メトキシ-4- (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イルメトキシ) ベンジル] オキシ} -1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (3.63 g、収率96%) を無色結晶として得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点138~139℃。

#### 実施例270

N-メトキシ-N-メチル-3- { [3-メトキシ-4- (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イルメトキシ) ベンジル] オキシ} -1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (3.00 g) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液にメチルマグネシウムブロミド (1.0 Mテトラヒドロフラン溶液、15 mL) を0℃でゆっくりと加え、室温で2時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、1- (3- { [3-メトキシ-4- (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イルメトキシ) ベンジル] オキシ} -1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) エタノン (



2. 65 g、収率97%)を無色結晶として得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点170~171℃。

### 【0282】

#### 実施例271

3- { [3-メトキシ-4- (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イルメトキシ) ベンジル] オキシ} -1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.45 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液にメチルマグネシウムブロミド (3.0 Mジエチルエーテル溶液、0.5 mL) を0℃でゆっくりと加え、1時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、1- (3- { [3-メトキシ-4- (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イルメトキシ) ベンジル] オキシ} -1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) エタノール (0.38 g、収率81%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点94~95℃。

#### 実施例272

3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (6.00 g)、4- (4-クロロメチル-2-メトキシフェノキシメチル) -5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール (8.96 g)、炭酸カリウム (7.20 g) およびN, N-ジメチルホルムアミド (100 mL) の混合物を60℃で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3- { [3-メトキシ-4- (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イルメトキシ) ベンジル] オキシ} -1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (13.15 g、収率95%) を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点160~161℃。

#### 実施例273

3- { [3-メトキシ-4- (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イルメトキシ) ベンジル] オキシ} -1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (3.00 g)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (10

mL)、テトラヒドロフラン (30 mL) およびエタノール (30 mL) の混合物を 60℃で5時間かき混ぜた。反応混合物に1規定塩酸 (10 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3- { [3-メトキシ-4- (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イルメトキシ) ベンジル] オキシ} -1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (2.63 g、収率92%) を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点209~210℃。

### 【0283】

#### 実施例 274

3- { [3-メトキシ-4- (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イルメトキシ) ベンジル] オキシ} -1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (9.02 g) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に0℃で水素化リチウムアルミニウム (650 mg) をゆっくりと加え、30分間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物 (6.88 g) を加え、沈殿物をろ別後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1、v/v) 溶出部から (3- { [3-メトキシ-4- (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イルメトキシ) ベンジル] オキシ} ) -1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル] メタノール (8.11 g、収率98%) を無色結晶として得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点144~145℃。

#### 実施例 275

(3- { [3-メトキシ-4- (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イルメトキシ) ベンジル] オキシ} -1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) メタノール (7.05 g)、活性二酸化マンガ (20.09 g) およびテトラヒドロフラン (50 mL) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮し、3- { [3-メトキシ-4- (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イルメトキシ) ベンジル] オキシ} -1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (

6. 80 g、収率96%)を無色結晶として得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点142~143℃。

#### 実施例 276

3- { [3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル}オキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.80 g)、1-ヒドロキシ-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール・アンモニア錯体 (0.27 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.34 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を希塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、3- { [3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル}オキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (0.78 g、収率98%) を無色結晶として得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点190~191℃。

#### 【0284】

#### 実施例 277

{3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェニル}酢酸 (1.04 g)、オキサリルクロリド (403 mg) とN,N-ジメチルホルムアミド (0.05 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) とを15分間室温でかき混ぜた。反応液を濃縮後、残留物に3-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (500 mg) のN,N-ジメチルアセトアミド溶液 (10 mL) を加え、室温で2時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1:1) 混合溶液で抽出した。有機層を蒸留水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4 から 7:3、v/v) で溶出して、N-(4-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-{3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェニル}アセトアミドを得

た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶して淡黄色結晶を得た（750mg、収率49%）。融点156～158℃。

#### 実施例 278

3- { [3-メトキシ-4- (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イルメトキシ) ベンジル] オキシ} -1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (950mg)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (150mg)、ピリジン (1mL) およびエタノール (20mL) の混合物を3時間還流した。反応混合物を濃縮後、残留物に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物を無水酢酸 (20mL) に溶解し、5時間還流した。反応混合物を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1:2、v/v) 溶出部から3- { [3-メトキシ-4- (5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イルメトキシ) ベンジル] オキシ} -1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (850mg、収率90%) を無色結晶として得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点174～175℃。

#### 実施例 279

4-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-2-フェニルピリミジン-5-カルボン酸エチル (3.40g) のテトラヒドロフラン (100mL) 溶液に室温で水素化リチウムアルミニウム (0.24g) を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を酢酸エチル (100mL) で希釈し、さらに硫酸ナトリウム・10水和物 (2.0g) を加えた。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。得られた結晶を酢酸エチルから再結晶して、{4-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-2-フェニルピリミジン-5-イル} メタノールを無色プリズム晶として得た (2.20g、収率70%)。融点150～151℃。

【0285】

#### 実施例 280

4-[4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-2-フェニルピリミジン-5-イル}メタノール (2.10 g)、活性二酸化マンガン (8.40 g) およびテトラヒドロフラン (80 mL) の混合物を室温で3時間かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、4-[4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-2-フェニルピリミジン-5-カルバルデヒドを無色プリズム晶として得た (1.50 g、収率72%)。融点143~144℃。

#### 実施例 281

(E)-3-(3-{[3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イルメトキシ)ベンジル]オキシ}-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-プロペン酸エチル (800 mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL)、テトラヒドロフラン (10 mL) およびエタノール (10 mL) の混合物を60℃で5時間かき混ぜた。反応混合物に1規定塩酸 (3 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、(E)-3-(3-{[3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イルメトキシ)ベンジル]オキシ}-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-プロペン酸 (720 mg、収率95%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点188~189℃。

#### 実施例 282

3-{[3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イルメトキシ)ベンジル]オキシ}-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (580 mg)、ジエチルホスホノアセトニトリル (230 mg) およびN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) の混合物に0℃で水素化ナトリウム (60%、油性、56.0 mg) を加え、室温で5時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を希塩酸、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシ

リカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2、v/v) 溶出部から、(E)-3-(3-{[3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イルメトキシ)ベンジル]オキシ}-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-プロペノニトリル (460 mg、収率76%) を無色結晶として得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点184~185℃。

### 【0286】

#### 実施例283

tert-ブトキシカリウム (700 mg) およびジメトキシエタン (10 mL) の混合物に p-トルエンスルホニルメチルイソシアニド (650 mg) のジメトキシエタン (10 mL) 溶液を-78℃で加え、5分間かき混ぜた。反応混合物に 3-{[3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イルメトキシ)ベンジル]オキシ}-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (1.46 g) のジメトキシエタン (10 mL) 溶液を加え、同温で1時間かき混ぜた後、室温まで昇温しながら1時間かき混ぜた。反応混合物にメタノール (20 mL) を加え、1時間還流した。反応混合物を冷却後、飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2、v/v) 溶出部から (3-{[3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イルメトキシ)ベンジル]オキシ}-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) アセトニトリル (700 mg、収率47%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点137~138℃。

#### 実施例284

3-{[3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イルメトキシ)ベンジル]オキシ}-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (1.00 g)、ジエチルホスホノ酢酸エチル (0.50 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) の混合物に0℃で水素化

ナトリウム (60%、油性、100mg) を加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を希塩酸、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4、v/v) 溶出部から、(E)-3-{[3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イルメトキシ)ベンジル]オキシ}-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル}-2-プロパン酸エチル (1.08g、収率95%) を無色結晶として得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。融点194~195℃。

#### 実施例 285

3-ヒドロキシ-1-(4-トリフルオロメチル)フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (2.86g)、4-(4-クロロメチル-2-メトキシフェノキシメチル)-5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール (3.28g)、炭酸カリウム (2.66g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (30mL) の混合物を80℃で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3-{[3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イルメトキシ)ベンジル]オキシ}-1-(4-トリフルオロメチル)フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (5.16g、収率89%) を得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。融点211~212℃。

#### 【0287】

#### 実施例 286

3-{[3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イルメトキシ)ベンジル]オキシ}-1-(4-トリフルオロメチル)フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (500mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (3mL)、テトラヒドロフラン (3mL) およびエタノール (3mL) の混合物を60℃で5時間かき混ぜた。反応混合物に1規定塩酸 (3mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後

、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3-  
{ [3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-  
4-イルメトキシ) ベンジル] オキシ} -1-(4-トリフルオロメチル) フェ  
ニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (390 mg、収率82%) を得た。  
テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。融点171~172℃。

#### 実施例287

3- { [3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-  
4-イルメトキシ) ベンジル] オキシ} -1-(4-トリフルオロメチル)  
フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (3.00 g) のテトラヒ  
ドロフラン (15 mL) 溶液に0℃で水素化リチウムアルミニウム (150 mg  
をゆっくりと加え、30分間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10  
水和物 (1.93 g) を加え、沈殿物をろ別後、ろ液を濃縮した。残留物をシリ  
カゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1、v/  
v) 溶出部から (3- { [3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-1  
, 3-オキサゾール-4-イルメトキシ) ベンジル] オキシ} -1-(4-トリ  
フルオロメチル) フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) メタノール (2.5  
4 g、収率91%) を無色結晶として得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから  
再結晶した。融点147~148℃。

#### 実施例288

(3- { [3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-  
4-イルメトキシ) ベンジル] オキシ} -1-(4-トリフルオロメチル)  
) フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) メタノール (1.50 g)、活性二  
酸化マンガンを (4.82 g) およびテトラヒドロフラン (20 mL) の混合物を  
室温で終夜かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮し  
、3- { [3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-  
4-イルメトキシ) ベンジル] オキシ} -1-(4-トリフルオロメチル)  
) フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (1.35 g、収率91%)  
を無色結晶として得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。融点  
190~191℃。



## 【0288】

## 実施例 289

3- { [3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イルメトキシ) ベンジル] オキシ} -1-(4-トリフルオロメチル) フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (850 mg)、ジエチルホスホノ酢酸エチル (370 mg)、テトラヒドロフラン (5 mL) および N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) の混合物に 0℃ で水素化ナトリウム (60%、油性、70 mg) を加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を希塩酸、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4、v/v) 溶出部から、無色油状物を得た。該油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL)、テトラヒドロフラン (10 mL) およびエタノール (3 mL) の混合物を 5 時間還流した。反応混合物に 1 規定塩酸 (3 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、(E)-3-(3-{ [3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イルメトキシ) ベンジル] オキシ} -1-(4-トリフルオロメチル) フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-プロペン酸 (780 mg、収率 85%) を得た。アセトン-イソプロピルエーテルから再結晶した。融点 178~179℃。

## 実施例 290

4-{ [2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル] メトキシ} -3-メトキシ安息香酸 (968 mg)、オキサリルクロリド (407 mg) と N, N-ジメチルホルムアミド (0.05 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (15 mL) とを 15 分間室温でかき混ぜた。反応液を濃縮後、残留物に 3-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (500 mg) の N, N-ジメチルアセトアミド溶液 (5 mL) を加え、室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1:1) 混合液で抽出した。有機層を蒸留水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮

した。残留物をカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（1：4から1：0、v/v）で溶出し、N-（4-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル）-4-〔2-（2-フリル）-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル〕メトキシ}-3-メトキシベンズアミドを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して淡黄色結晶を得た（650mg、収率44%）。融点212～213℃。

#### 実施例291

3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール5-カルボン酸メチル（3.36g）、4-（4-クロロメチル-2-メトキシフェノキシメチル）-5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール（5.30g）、炭酸カリウム（4.25g）およびN,N-ジメチルホルムアミド（50mL）の混合物を80℃で5時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3-〔〔3-メトキシ-4-（5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イルメトキシ）ベンジル〕オキシ〕-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル（7.53g、収率93%）を得た。アセトン-イソプロピルエーテルから再結晶した。融点143～144℃。

【0289】

#### 実施例292

3-〔〔3-メトキシ-4-（5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イルメトキシ）ベンジル〕オキシ〕-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル（700mg）、1規定水酸化ナトリウム水溶液（3mL）、テトラヒドロフラン（5mL）およびエタノール（3mL）の混合物を60℃で5時間かき混ぜた。反応混合物に1規定塩酸（3mL）を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3-〔〔3-メトキシ-4-（5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イルメトキシ）ベンジル〕オキシ〕-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸（610mg、

収率 90%) を得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。融点 192~193℃。

#### 実施例 293

3- { [3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イルメトキシ) ベンジル] オキシ} -1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル (6.00 g) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に 0℃ で水素化リチウムアルミニウム (400 mg) をゆっくりと加え、30 分間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物 (4.16 g) を加え、沈殿物をろ別後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1、v/v) 溶出部から (3- { [3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イルメトキシ) ベンジル] オキシ} -1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル) メタノール (5.19 g、収率 92%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 146~147℃。

#### 実施例 294

(3- { [3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イルメトキシ) ベンジル] オキシ} -1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル) メタノール (4.50 g)、活性二酸化マンガン (14.11 g) およびテトラヒドロフラン (100 mL) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮し、3- { [3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イルメトキシ) ベンジル] オキシ} -1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒド (4.01 g、収率 90%) を無色結晶として得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点 119~120℃。

#### 【0290】

#### 実施例 295

3-( {3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル} オキシ)-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (3.30 g)、ジエチルホスホノ酢酸エチル

(1.32 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.236 g) を室温に加え、同温で30分間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、析出した結晶をろ取し、テトラヒドロフランから再結晶して、(2E)-3-{3-[(3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル]オキシ)-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル}-2-プロペン酸エチルを無色粉末として得た (2.59 g、収率69%)。融点205~206℃。

#### 実施例 296

(2E)-3-{3-[(3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル]オキシ)-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル}-2-プロペン酸エチル (0.507 g) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に室温で水素化ジイソブチルアルミニウム (0.95 Mヘキサン溶液、7.0 mL) を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物 (2.14 g) を加え、さらに2時間かき混ぜた。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、テトラヒドロフラン-ヘキサン (1:1, v/v) 溶出部から、(2E)-3-{3-[(3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル]オキシ)-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル}-2-プロペン-1-オールを無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色粉末を得た (0.300 g、収率63%)。融点118~119℃。

#### 実施例 297

(2E)-3-{3-[(3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル]オキシ)-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル}-2-プロペン酸 (0.303 g)、ピバル酸クロロメチル (0.075 g)、炭酸カリウム (0.138 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) の混合物を60℃で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた結晶をヘキサン-酢

酸エチルから再結晶して、(2E)-3-{3-({3-メトキシ-4-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル}オキシ)-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル]-2-プロペン酸[(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチルを無色粉末として得た(0.271 g、収率75%)。融点131~132℃。

#### 【0291】

##### 実施例298

3-{[3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル}オキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒド(990 mg)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(200 mg)、ピリジン(1 mL)およびエタノール(10 mL)の混合物を3時間還流した。反応混合物を濃縮後、残留物に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物を無水酢酸(20 mL)に溶解し、5時間還流した。反応混合物を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:2、v/v)溶出部から3-{[3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル}オキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル(850 mg、収率86%)を無色結晶として得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。融点120~121℃。

##### 実施例299

3-{[3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]ベンジル}オキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒド(600 mg)、ジエチルホスホノ酢酸エチル(300 mg)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)の混合物に0℃で水素化ナトリウム(60%、油性、52.0 mg)を加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を希塩酸、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4、v/v)

溶出部から、(E)-3-(3-{[3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イルメトキシ)ベンジル]オキシ}-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-プロパン酸エチル(590mg、収率86%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点121~122℃。

#### 実施例 300

(E)-3-(3-{[3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イルメトキシ)ベンジル]オキシ}-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-プロパン酸エチル(300mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(3mL)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(3mL)の混合物を60℃で5時間かき混ぜた。反応混合物に1規定塩酸(3mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、(E)-3-(3-{[3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イルメトキシ)ベンジル]オキシ}-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-プロパン酸(270mg、収率95%)を得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。融点194~195℃。

#### 【0292】

#### 実施例 301

2-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]ニコチンアルデヒド(0.30g)、メチレンジホスホン酸テトラエチル(0.21g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(15mL)の混合物に水素化ナトリウム(60%、油性、0.040g)を室温で加え、同温で15時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(3:1、v/v)で溶出して、(E)-2-{2-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]ピリジン-3-イル}エチルホスホン酸ジエチルを無色油状物として得た(0.25

g、収率64%)。

NMR(CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.30 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.31 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.41 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.88-4.18 (4H, m), 5.06 (2H, s), 5.41 (2H, s), 6.41-6.60 (2H, m), 6.91-7.04 (5H, m), 7.50-7.76 (3H, m), 8.15-8.19 (1H, m)。

### 実施例 302

4-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-2-フェニルピリミジン-5-カルボアルデヒド (1.00 g)、メチレンジホスホン酸テトラエチル (0.58 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.090 g) を0℃で加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、2規定塩酸を加えて酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、アセトン-ヘキサン (2:3、v/v) で溶出して、(Z)-2-{4-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-2-フェニルピリミジン-5-イル}エテニルホスホン酸ジエチルの結晶を得た (0.095 g、収率7%)。アセトン-ヘキサンから再結晶して無色針状晶を得た。融点154~155℃。

また、続いてアセトン-ヘキサン (1:1、v/v) で溶出し、(E)-2-{4-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-2-フェニルピリミジン-5-イル}エテニルホスホン酸ジエチルの結晶を得た (0.87 g、収率69%)。酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶して無色針状晶を得た。融点103~104℃。

### 実施例 303

(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシフェニル)酢酸 (1.01 g)、オキサリルクロリド (407 mg) とN,N-ジメチルホルムアミド (0.05 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (20 mL) とを15分間室温でかき混ぜた。反応液を濃縮後、得られた白色固体に3-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (500 mg

) のN, N-ジメチルアセトアミド溶液 (20 mL) を加え、室温で2時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1:1) 混合液で抽出した。有機層を蒸留水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1 から 1:0、v/v) で溶出して、N-(4-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシフェニル)アセトアミドを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して淡黄色結晶を得た (0.54 g、収率39%)。融点190~191℃。

### 【0293】

#### 実施例 304

[5-(4-{[5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}フェノキシ)メチル)-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル]メタノール (3.10 g)、活性二酸化マンガン (10.0 g) およびテトラヒドロフラン (300 mL) の混合物を室温で15時間かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。得られた結晶をろ取し、ヘキサンで洗浄して、5-(4-{[5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}フェノキシ)メチル)-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-カルバルデヒドを得た (2.75 g、収率89%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点127~128℃。

#### 実施例 305

4-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-2-フェニルピリミジン-5-カルボン酸エチル (0.47 g)、テトラヒドロフラン (10 mL) およびエタノール (10 mL) の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL) を加え、60℃で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、2規定塩酸を加えて酸性とした後、析出した結晶をろ取した。メタノール-酢酸エチルから再結晶して、4-[(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)オキシ]-2-フェニルピリミジン-5-カルボン酸を淡黄色針状晶とし



て得た (0.18 g、収率40%)。融点163~164℃。

### 実施例306

3- {4- [ (4- { [ (4-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) オキシ] メチル} -2-メトキシフェノキシ) メチル] -5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル} 安息香酸メチル (1.50 g)、[(2-エチル-1,3-オキサゾール-4-イル) メチル] トリフェニルホスホニウムクロリド (1.67 g)、炭酸カリウム (0.57 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物を室温で15時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2、v/v) で溶出して、3- {4- [ (4- { [ (4- [(Z)-2-(2-エチル-1,3-オキサゾール-4-イル) エテニル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル] オキシ) メチル] -2-メトキシフェノキシ} メチル) -5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル] 安息香酸メチルを無色結晶として得た (1.29 g、収率74%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点149~150℃。

また、続いて得られる溶出部から 3- {4- [ (4- { [ (4- [(E)-2-(2-エチル-1,3-オキサゾール-4-イル) エテニル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル] オキシ) メチル] -2-メトキシフェノキシ} メチル) -5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル] 安息香酸メチルを淡黄色結晶として得た (0.40 g、収率23%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点105~107℃。

### 【0294】

### 実施例307

3- {4- [ (4- { [ (4- [(E)-2-(2-エチル-1,3-オキサゾール-4-イル) エテニル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル] オキシ) メチル] -2-メトキシフェノキシ} メチル) -5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル] 安息香酸メチル (0.31 g)、テトラヒドロフラン (2 mL) およびメタノール (2 mL) の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え

、50℃で2時間かき混ぜた。反応混合物に1規定塩酸(3 mL)と水を加えて酸性とした後、酢酸エチルで抽出した、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、3-[4-[ (4-[ (4-[ (E)-2-(2-エチル-1,3-オキサゾール-4-イル) エテニル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル] オキシ) メチル] -2-メトキシフェノキシ) メチル) -5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル] 安息香酸を淡黄色結晶として得た(0.24 g、収率80%)。アセトン-ヘキサンから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点169~171℃。

#### 実施例308

3-[4-[ (4-[ (4-[ (Z)-2-(2-エチル-1,3-チアゾール-4-イル) エテニル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル] オキシ) メチル] -2-メトキシフェノキシ) メチル) -5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル] 安息香酸メチル(0.65 g)、テトラヒドロフラン(4 mL)およびメタノール(4 mL)の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(4 mL)を加え、50℃で2時間かき混ぜた。反応混合物に1規定塩酸(4 mL)と水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、3-[4-[ (4-[ (4-[ (Z)-2-(2-エチル-1,3-チアゾール-4-イル) エテニル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル] オキシ) メチル] -2-メトキシフェノキシ) メチル) -5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル] 安息香酸を淡黄色結晶として得た(0.62 g、収率97%)。アセトン-ヘキサンから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点196~198℃。

#### 実施例309

3-[4-[ (4-[ (4-[ (4-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) オキシ] メチル] -2-メトキシフェノキシ) メチル] -5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル] 安息香酸メチル(1.05 g)、(5-メチル-2-モルホリン-4-イル-1,3-チアゾール-4-イル) トリフェニルホスホニウムクロリド(1.40 g)、炭酸カリウム(0.39 g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(50 mL)の混合物を室温で15時間かき混ぜた。反応混合物

に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3、v/v) で溶出して、3-[4-(2-メトキシ-4-[(4-[(E)-2-(5-メチル-2-モルホリン-4-イル-1,3-チアゾール-4-イル)エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ)メチル]フェノキシ)メチル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル]安息香酸メチルを淡黄色結晶として得た (0.55 g、収率40%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点183~184℃。

## 【0295】

## 実施例 310

3-[4-(2-メトキシ-4-[(4-[(E)-2-(5-メチル-2-モルホリン-4-イル-1,3-チアゾール-4-イル)エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ)メチル]フェノキシ)メチル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル]安息香酸メチル (0.35 g)、テトラヒドロフラン (50 mL) およびメタノール (20 mL) の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL) を加え、2時間加熱還流した。反応混合物に1規定塩酸と水を加えて酸性とした後、析出した結晶をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄して、3-[4-(2-メトキシ-4-[(4-[(E)-2-(5-メチル-2-モルホリン-4-イル-1,3-チアゾール-4-イル)エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ)メチル]フェノキシ)メチル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル]安息香酸を褐色結晶として得た (0.25 g、収率71%)。アセトン-ヘキサンから再結晶して褐色プリズム晶を得た。融点215~217(dec)℃。

## 実施例 311

3-[4-[(4-[(4-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ]メチル)-2-メトキシフェノキシ)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル]安息香酸メチル (1.00 g)、[(2-イソプロピル-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]トリフェニルホスホニウムクロリド (1.18 g)、炭酸カリウム (0.37 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド

(50 mL) の混合物を室温で 15 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、アセトン-ヘキサン (1:4、v/v) で溶出して、3- {4- [ (4- { [ (4- [ (E) - 2- (2-イソプロピル-1,3-チアゾール-4-イル) エテニル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル] オキシ) メチル] -2-メトキシフェノキシ} メチル) -5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル] 安息香酸メチルを無色結晶として得た (0.30 g、収率 25%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 126~127℃。

### 実施例 312

3- {4- [ (4- { [ (4- [ (E) - 2- (2-イソプロピル-1,3-チアゾール-4-イル) エテニル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル] オキシ) メチル] -2-メトキシフェノキシ} メチル) -5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル] 安息香酸メチル (0.21 g)、テトラヒドロフラン (2 mL) およびメタノール (2 mL) の混合物に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、50℃で 2 時間かき混ぜた。反応混合物に 1 規定塩酸 (3 mL) と水を加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、3- {4- [ (4- { [ (4- [ (E) - 2- (2-イソプロピル-1,3-チアゾール-4-イル) エテニル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル] オキシ) メチル] -2-メトキシフェノキシ} メチル) -5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル] 安息香酸を無色結晶として得た (0.16 g、収率 76%)。アセトン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 194~195℃。

### 【0296】

### 実施例 313

(2E) - 3- {4 [ (4-クロロメチル-2-メトキシフェノキシ) メチル] -5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル} -2-プロペン酸エチル (2.50 g)、3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (1.22 g)、炭酸カリウム (0.90 g) および N,N-ジメチルホルムアミ

ド (50 mL) の混合物を室温で5時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1、v/v) 溶出部から、(2E)-3-{4-[(4-{[(4-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ]メチル}-2-メトキシフェノキシ)メチル]-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル}-2-プロペン酸エチルを無色結晶として得た (1.81 g、収率54%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点150~151℃。

#### 実施例 314

(2E)-3-{4-[(4-{[(4-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ]メチル}-2-メトキシフェノキシ)メチル]-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル}-2-プロペン酸エチル (0.80 g)、メチレンジホスホン酸テトラエチル (0.49 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.07 g) を室温に加え、同温で2時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (4:1、v/v) 溶出部から、(2E)-3-[4-({4-[(4-[(E)-2-(ジエトキシホスホリル)エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)メチル]-2-メトキシフェノキシ}メチル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル]-2-プロペン酸エチルを無色結晶として得た (0.70 g、収率71%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点130~131℃。

#### 実施例 315

(2E)-3-[4-({4-[(4-[(E)-2-(ジエトキシホスホリル)エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)メチル]-2-メトキシフェノキシ}メチル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル]-2-プロペン酸エチル (0.62 g)、テトラヒドロフラン (2 mL) およびエタノ

ール (2 mL) の混合物に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、50℃で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に 1 規定塩酸 (2 mL) と水を加え、析出した結晶をろ取して、(2E)-3-[4-(4-[(4-[(E)-2-(ジエトキシホスホリル)エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ)メチル]-2-メトキシフェノキシ)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル]-2-プロペン酸を無色結晶として得た (0.50 g、収率 85%)。アセトン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 89~90℃。

## 【0297】

## 実施例 316

3-{4-[(4-クロロメチル-2-メトキシフェノキシ)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル}-2-プロピオン酸エチル (2.00 g)、3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (1.02 g)、炭酸カリウム (0.75 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物を室温で 4 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1、v/v) 溶出部から、3-{4-[(4-[(4-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ]メチル]-2-メトキシフェノキシ)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル}-2-プロピオン酸エチルを無色結晶として得た (1.05 g、収率 37%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 106~108℃。

## 実施例 317

3-{4-[(4-[(4-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ]メチル]-2-メトキシフェノキシ)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル}-2-プロピオン酸エチル (0.52 g)、メチレンジホスホン酸テトラエチル (0.32 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.05 g) を室温で加え、同温で 15 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した

。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（9：1、v/v）溶出部から、3-[4-(4-[4-(E)-2-(ジエトキシホスホリル)エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ)メチル]-2-メトキシフェノキシ)メチル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル]-2-プロピオン酸エチルを無色油状物として得た（0.38 g、収率58%）。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.26 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.32 (6H, t, J=7.0 Hz), 2.30 (3H, s), 2.75-2.83 (2H, m), 2.99-3.07 (2H, m), 3.88 (3H, s), 4.01-4.16 (4H, m), 4.16 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.94 (2H, s), 5.35 (2H, s), 6.25 (1H, dd, J=20.0, 17.4 Hz), 7.01-7.07 (3H, m), 7.22-7.48 (4H, m), 7.59-7.64 (2H, m), 7.86 (1H, s)。

#### 実施例 318

3-[4-(4-[4-(E)-2-(ジエトキシホスホリル)エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ)メチル]-2-メトキシフェノキシ)メチル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル]-2-プロピオン酸エチル（0.37 g）、テトラヒドロフラン（2 mL）およびエタノール（2 mL）の混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液（1 mL）を加え、50℃で30分間かき混ぜた。反応混合物に1規定塩酸（2 mL）と水を加え、析出した結晶をろ取して、3-[4-(4-[4-(E)-2-(ジエトキシホスホリル)エテニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ)メチル]-2-メトキシフェノキシ)メチル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル]-2-プロピオン酸を無色結晶として得た（0.34 g、収率94%）。アセトン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点125~126℃。

#### 【0298】

#### 製剤例 1（カプセルの製造）

1) 実施例 1 の化合物	30 mg
2) 微粉末セルロース	10 mg
3) 乳糖	19 mg

4) ステアリン酸マグネシウム 1 mg

計 60 mg

1)、2)、3) および4) を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

#### 製剤例 2 (錠剤の製造)

1) 実施例 1 の化合物 30 g

2) 乳糖 50 g

3) トウモロコシデンプン 15 g

4) カルボキシメチルセルロースカルシウム 44 g

5) ステアリン酸マグネシウム 1 g

1000錠 計 140 g

1)、2)、3) の全量および30gの4) を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。この整粒末に14gの4) および1gの5) を混合し、打錠機により打錠する。このようにして、1錠あたり実施例1の化合物30mgを含有する錠剤1000錠を得る。

【0299】

#### 【発明の効果】

本発明化合物は、脂肪組織重量低下作用、血糖低下作用、血中脂質低下作用、血中インスリン低下作用、インスリン抵抗性改善作用、インスリン感受性増強作用およびレチノイド関連受容体機能調節活性に優れ、例えば糖尿病（例、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病）の予防・治療剤；高脂血症（例、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL血症、食後高脂血症）の予防・治療剤；インスリン抵抗性改善剤；インスリン感受性増強剤；耐糖能不全〔IGT (Impaired Glucose Tolerance)〕の予防・治療剤；肥満症の予防・治療剤；高血圧症の予防・治療剤；および耐糖能不全から糖尿病への移行抑制剤として用いることができる。

【0300】

#### 【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.



<120> 5-Membered Heterocyclic Compounds

<130> B02257

<160> 8

<210> 1

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 1

ttagaattcg acatggacac caaacatttc ctg 33

<210> 2

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 2

cccctcgagc taagtcattt ggtgcggcgc ctc 33

<210> 3

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 3

tcgacagggg accaggacaa aggtcacgtt cgggag 36

<210> 4

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 4

tcgactcccg aacgtgacct ttgtcctggt cccctg 36

<210> 5

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 5

cccagatctc cccagcgtct tgtcattg 28

<210> 6

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 6

tcaccatggt caagcttita agcgggtc 28

<210> 7

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 7

gtgggtaccg aaatgaccat ggttgacaca gag 33

<210> 8

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 8

gggggtcgacc aggactctct gctagtacaa gtc 33

## 【書類名】 要約書

## 【要約】

【課題】優れた脂肪組織重量低下作用、血糖低下作用および血中脂質低下作用を有し、肥満症、糖尿病、高脂血症、耐糖能不全、高血圧症などの予防・治療剤として有用な新規 5 員複素環化合物を提供する。

## 【解決手段】 式

## 【化 1】



[式中、 $R^1$ は置換されていてもよい 5 員複素環基を；

X、YおよびVは同一または異なって結合手、酸素原子、硫黄原子などを；

Qは炭素数 1 ないし 20 の 2 価の炭化水素基を；

環Aは 1 ないし 3 個の置換基をさらに有していてもよい芳香環を；

Zは $-(CH_2)_n-Z^1-$ または $-Z^1-(CH_2)_n-$  ( $n$ は 0 ないし 8 の整数を、 $Z^1$ は結合手、酸素原子、硫黄原子などを示す) を；

環Bは 1 ないし 3 個の置換基をさらに有していてもよい含窒素複素環を；

Wは結合手または炭素数 1 ないし 20 の 2 価の炭化水素基を；

$R^2$ は水素原子、シアノ基、 $-PO(OR^9)(OR^{10})$  ( $R^9$ および $R^{10}$ は同一または異なって水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、また $R^9$ および $R^{10}$ は結合して置換されていてもよい環を形成していてもよい) などを示す。] で表される化合物またはその塩。

## 【選択図】 なし

特願 2002-264703

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000002934]

1. 変更年月日

1992年 1月22日

[変更理由]

住所変更

住 所

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

氏 名

武田薬品工業株式会社